

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

**Corso di laurea in
Statistica, Economia e Finanza**



Relazione Finale

**Analisi dell'adeguatezza dialitica e della qualità assistenziale
di una popolazione emodialitica.**

Relatore: Prof. Nicola Sartori

Dipartimento di Scienze Statistiche

Laureando:

Marco Volpiana

Matricola: 600544 - SEF

Anno accademico 2011-12

Indice

Introduzione.....	I
1 Aspetti Medici	1
1.1 I Reni	1
1.2 L'Insufficienza Renale Cronica (IRC).....	6
1.3 Terapia sostitutiva durante IRC	7
1.4 Terapia farmacologica durante IRC	8
1.5 Terapia sostitutiva e suo monitoraggio	8
2 Studio.....	11
2.1 Scopo dello studio	11
2.2 Dipartimento.....	11
2.3 Le variabili	12
2.4 Raccolta dei dati	15
2.4.1 Software	15
2.4.2 Dati mancanti	16
3 Descrizione della popolazione.....	17
3.1 Movimento pazienti.....	17
3.2 Pazienti prevalenti	19
3.3 Età.....	19
3.4 Pazienti incidenti	21
3.5 Età dialitica.....	22
3.6 Analisi età media ed età dialitica	23
3.7 Ricoveri	25
4 Analisi esplorativa	29
4.1 La crasi ematica.....	29
4.1.1 Emoglobina.....	29
4.1.2 Eritropoietina	32
4.1.3 Analisi	35

4.2	Metabolismo minerale.....	36
4.2.1	Calcemia	36
4.2.2	Fosforemia.....	38
4.2.3	Paratormone	40
4.2.4	Analisi	43
4.3	Infiammazione e Nutrizione.....	46
4.3.1	Proteina C-reattiva	46
4.3.2	Albumina	48
4.3.3	Analisi	51
4.4	KTV	54
5.	Modello Statistico	59
5.1	La regressione lineare semplice	59
5.1.1	Analisi dei residui	62
5.2	La regressione lineare multipla	65
5.2.1	Analisi dei residui	68
5.3	Significatività del modello	69
	Conclusioni.....	73
	Bibliografia.....	77

Introduzione

Questa relazione è frutto di un'esperienza di stage condotta da aprile 2012 ad agosto 2012 presso il Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale dell'Ospedale "San Bortolo" di Vicenza, sede dell'International Renal Research Institute Vicenza (IRRIV).

Nel primo capitolo si cercherà di delineare alcuni aspetti medici riguardo il rene, concentrando l'attenzione sul suo funzionamento. Verrà posto l'accento sul nefrone, cioè la più piccola struttura in grado di svolgere tutte le funzioni dei reni e verranno indicati i principali parametri biochimici per capire l'attività del rene. Successivamente verrà spiegata che cos'è l'insufficienza renale cronica (IRC), quali sono le terapie sostitutive (dialisi e trapianto), le terapie farmacologiche e il monitoraggio del paziente.

Nel secondo capitolo verrà specificato lo scopo dello studio, cioè quello di valutare l'adeguatezza della terapia emodialitica e verranno descritte le rilevanti variabili, come specificato nel primo capitolo. Si accennerà brevemente l'interfaccia software MedWare ed il programma Statistico R.

Nel terzo capitolo verrà delineata la popolazione di emodializzati della sezione di Emodialisi del Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale dell'Ospedale "San Bortolo" di Vicenza.

Nel quarto capitolo si effettuerà un'analisi preliminare dei dati con alcuni semplici test statistici ed analisi grafiche. Successivamente si analizzerà la popolazione attraverso un'analisi esplorativa delle variabili biochimiche.

Nel quinto capitolo si proporranno due modelli statistici e verranno tra loro confrontati, per analizzare la relazione tra dose di farmaco contenente eritropoietina con l'emoglobina ed altre variabili.

CAPITOLO 1

Aspetti Medici

1.1 I Reni

I reni sono due organi pari contenuti nell'addome (Figura 1.1).

Essi sono deputati alla depurazione del sangue ed al controllo della pressione arteriosa e del metabolismo del calcio e del fosforo dell'organismo. Essi

controllano anche la produzione del sangue mediante la secrezione di uno specifico ormone.

I reni ricevono direttamente il sangue che devono depurare attraverso le arterie renali che si generano dall'aorta, l'arteria più grande del corpo umano

generata direttamente dal cuore. Il sangue che raggiunge i reni è circa il 20% del volume che il cuore pompa ogni minuto (Brenner B., 2007).

Dal punto di vista anatomico i reni sono costituiti (Figura 1.2) da due porzioni, una esterna detta corticale ed una interna detta midollare. Nella corticale sono contenute la maggior parte delle unità elementari del rene

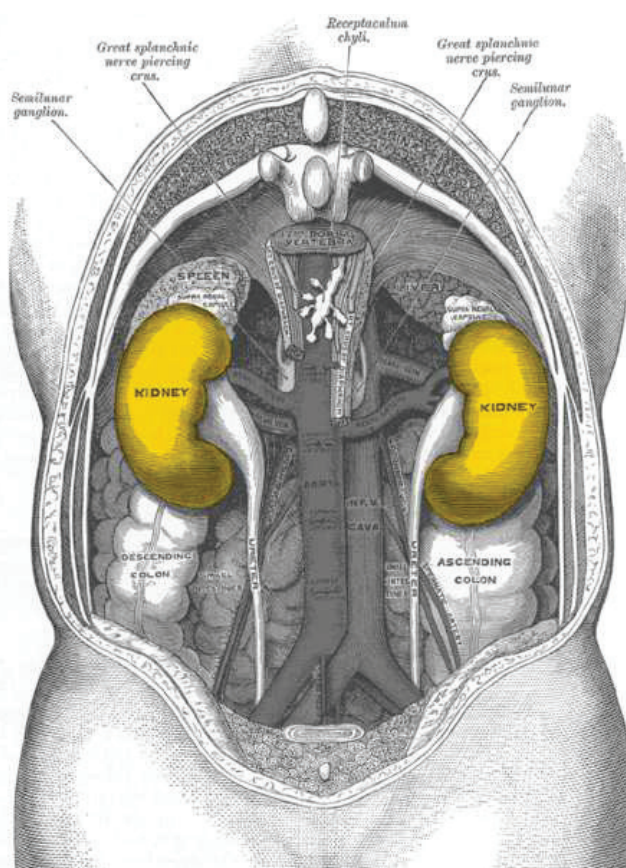


Figura 1.1 – I reni nell'addome

denominati nefroni. Nella midollare sono contenute le porzioni più lunghe dei tubuli dei nefroni.

Il nefrone è l'unità funzionale del rene, cioè la più piccola struttura in grado di svolgere tutte le funzioni dell'organo. I reni possiedono tipicamente da un milione ad un milione e mezzo di nefroni ciascuno, grazie ai quali sono in grado di filtrare complessivamente 180 litri di plasma al giorno.

La conoscenza dei nefroni dal punto di vista anatomico è indispensabile per analizzare le funzioni cui sono preposti. Ognuno di essi comincia con la capsula di Bowman, una struttura sferica cava a fondo cieco che circonda una rete sferoidale di capillari, il glomerulo (da glomus, gomitolo), fondendo il proprio epitelio con quello vascolare. In questo

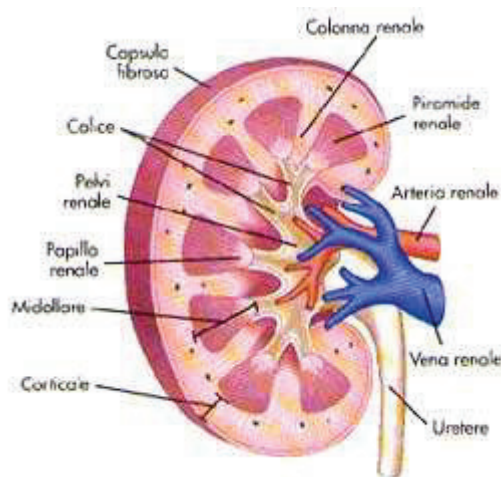


Figura 1.2 - Anatomia del Rene

modo tutto il liquido filtrato dai capillari viene direttamente raccolto nella capsula di Bowman e da qui indirizzato ai tratti successivi del nefrone, rispettivamente denominati tubulo prossimale, ansa di Henle (con i suoi due tratti, discendente ed ascendente) e tubulo distale. Il liquido presente nel tubulo distale - profondamente modificato in volume e composizione rispetto a quello contenuto nel primo tratto del nefrone - drena in un singolo tubulo più grande, il dotto collettore, dove si riversa il contenuto di più nefroni (fino ad otto). I vari dotti collettori, a loro volta, si riuniscono in condotti sempre più grandi che formano le piramidi renali; i tubi di ogni piramide confluiscono nel canale collettore papillare, che si riversa in uno dei calici minori per scaricare il proprio contenuto nella pelvi renale. Da qui l'urina passa agli ureteri, accumulandosi nella vescica urinaria prima di venire escreta attraverso l'uretra. Durante il suo percorso, il nefrone è

strettamente associato ad un fine sistema vascolare. Fuoriuscito dal letto capillare del glomerulo, il sangue entra in un sistema a bassa pressione rappresentato dalle diramazioni dell'arteriola efferente, che nel loro insieme formano la rete di capillari peritubulari. Questi piccoli vasi si raccolgono in venule e piccole vene, che portano il sangue all'esterno del rene attraverso la vena renale. Il fatto che il tubulo renale sia ripiegato su se stesso fa sì che la porzione terminale del tratto ascendente dell'ansa di Henle passi tra le arteriole afferente ed efferente. Questa regione, in cui le pareti tubulari ed arteriolari modificano la propria struttura, è chiamata apparato iuxtaglomerulare e la sua funzione è quella di produrre segnali paracrini necessari all'autoregolazione renale (tramite il controllo della velocità di filtrazione glomerulare). In questa zona, le cellule granulari presenti nella parete dell'arteriola efferente adiacente all'epitelio del tubulo (macula densa), secernono renina, un enzima proteolitico coinvolto nella sintesi di angiotensina a partire dall'angiotensinogeno, e per questo implicato nei meccanismi di controllo della pressione arteriosa. Ciascuna porzione del nefrone è specializzata in una diversa funzionalità e contiene pertanto cellule epiteliali con struttura considerevolmente variabile, in modo da permettere la selettività nella secrezione e nel riassorbimento delle varie sostanze (Guyton A., 2006). L'elevata pressione glomerulare porta al continuo filtraggio del 20% del sangue che percorre il glomerulo renale, con conseguente passaggio di preurina (ultrafiltrato) nella capsula di Bowman. A questo punto, i processi di riassorbimento che hanno luogo nei successivi tratti del nefrone permettono il recupero di una grande quantità di sostanze utili, come il glucosio e vari sali minerali; viceversa, i processi di secrezione consentono all'organismo di eliminare quelle sostanze presenti in eccesso o più in generale di rifiuto. Ancor più in particolare, nel tratto prossimale del nefrone sono riassorbiti attivamente zuccheri,

amminoacidi ed altri soluti, ma anche acqua per osmosi; nel tratto discendente dell'ansa di Henle continua il riassorbimento dell'acqua, mentre nel tratto ascendente viene riassorbito il cloruro di sodio. Nel tubulo distale e nel dotto collettore, infine, agiscono aldosterone ed ormone antidiuretico per adattare volume e composizione dell'urina (Na^+ , K^+ , urea) alle esigenze dell'organismo.

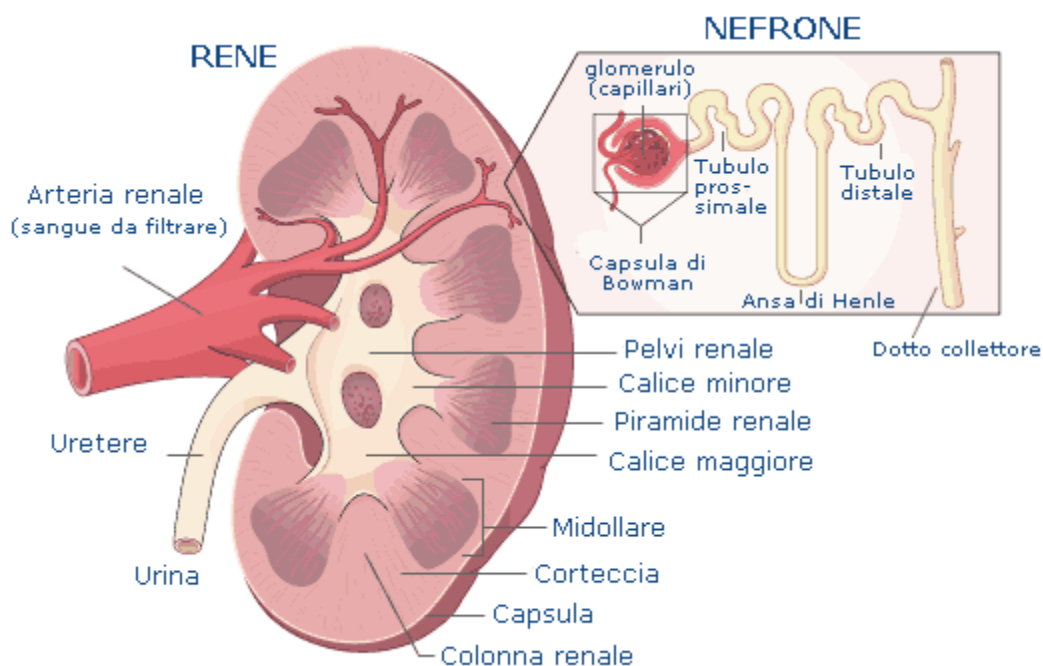


Figura 1.3 – Composizione del rene

Riassumendo ogni nefrone (Figura 1.3) è composto da molte unità funzionali interconnesse: il glomerulo è in grado di filtrare il sangue proveniente dall'aorta mediante le arterie renali come un setaccio. Il liquido che si forma dal glomerulo poi viene processato nelle varie parti del tubulo (tubolo prossimale, ansa di Henle, tubulo distale, collettore) mediante processi di secrezione e riassorbimento di varie molecole sino alla formazione dell'urina che viene raccolta nella pelvi renale (Figura 1.1) e tramite l'uretere raggiunge la vescica (Figura 1.4) dove viene immagazzinata sino alla minzione che ne permette l'espulsione all'esterno.

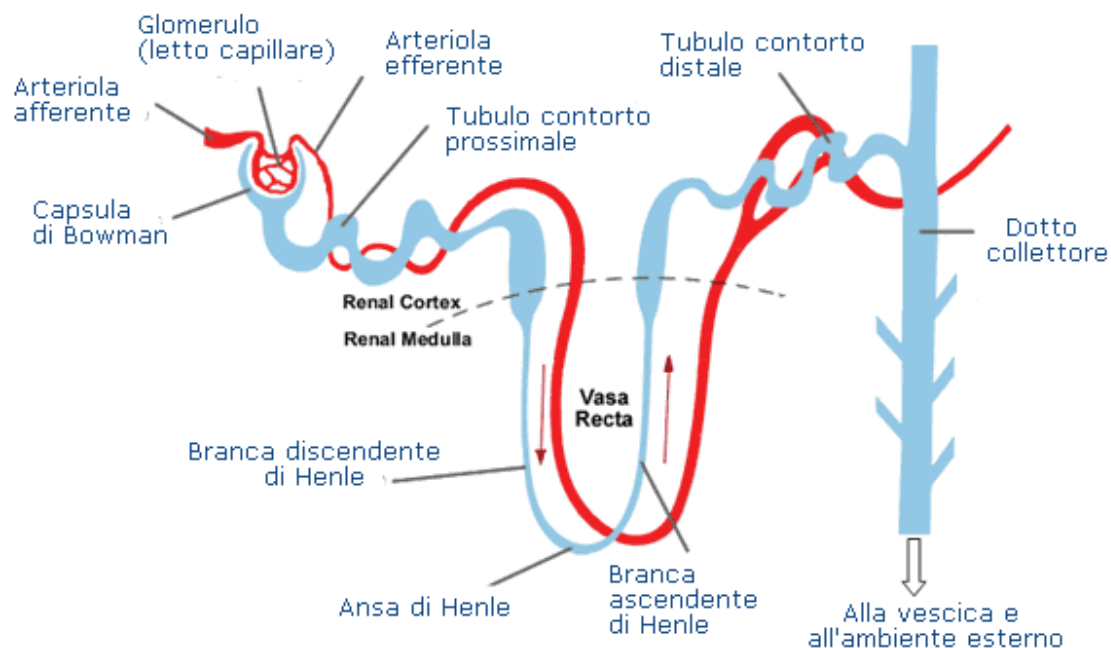


Figura 1.4 – Il Nefrone

Attraverso la loro funzione, i reni quindi, sono in grado di eliminare dal sangue tutte le molecole che derivano dal metabolismo dell'organismo e che risultano tossiche. Grazie alla loro funzione i reni sono in grado di eliminare gli eccessi d'acqua introdotti con la dieta e di trattenere i liquidi quando si è in condizioni di disidratazione. Il controllo dei sali contenuti nel sangue si espleta mediante la regolazione dei livelli del sodio (Na) del potassio (K), del cloro (Cl) e del magnesio (Mg). Grazie all'interazione con la ghiandola paratiroide ed i conseguenti livelli di paratormone (PTH) il rene è in grado di controllare il metabolismo dell'osso ed i livelli plasmatici di calcio (Ca), di fosforo (P) e di vitamina D. Il rene inoltre è deputato al controllo della quantità di sangue presente nell'organismo; esso infatti è in grado di percepire il livello di ossigeno presente nel sangue e di secernere di conseguenza un ormone, l'eritropoietina (EPO) che è in grado di agire a livello del midollo osseo per stimolare la produzione dei globuli rossi, cellule che contengono l'emoglobina (Hb), la molecola deputata al trasporto dell'ossigeno a tutti i tessuti del corpo. Indirettamente mediante il controllo

del sodio e del contenuto d'acqua dell'organismo i reni sono in grado di controllare i livelli della pressione arteriosa e di variarla in base alle condizioni fisiologiche e/o patologiche in cui versa il singolo individuo.

1.2 L'Insufficienza Renale Cronica (IRC)

Il rene può essere danneggiato da molte malattie che ne determinano prima il malfunzionamento e poi l'insufficienza funzionale sino al punto in cui la sua funzione residua non è più in grado di mantenere l'organismo depurato. Le malattie che colpiscono i reni possono essere malattie primitive del rene (glomerulonefriti, nefriti interstiziali) o malattie che colpiscono secondariamente il rene danneggiandolo nel tempo (ipertensione arteriosa, diabete, malattie autoimmunitarie).

Una volta che si è instaurato un quadro di insufficienza renale cronica (insufficienza dell'organo maggiore di 6 mesi) si instaurano una serie di meccanismi che portano gradatamente il rene a perdere la funzione sino alla totale assenza di funzione con importanti ripercussioni sulla depurazione richiedendo l'utilizzo di una depurazione artificiale dell'organismo per mantenere il paziente in vita. Ricordando il ruolo fisiologico del rene si può comprendere come in caso di insufficienza renale cronica si verifichi una ritenzione delle molecole da esso escrete (urea, creatinina, acido urico), dei sali da esso controllati (soprattutto elevati livelli di potassio che risulta essere cardiottossico potendo determinare arresto cardiaco improvviso), disregolazione del metabolismo osseo con ipocalcemia, iperfosforemia e danno della struttura dell'osso, comparsa di ipertensione e ritenzione di acqua con edema diffuso, anemia importante per riduzione della stimolazione del midollo da parte dell'EPO che non viene più prodotta.

1.3 Terapia sostitutiva durante IRC

Quando il rene non è più in grado di depurare il sangue è necessario iniziare una terapia sostitutiva. Si può depurare l'organismo pulendo il sangue del paziente mediante l'utilizzo di un rene artificiale extracorporeo, mediante l'utilizzo della dialisi intracorporea o mediante l'esecuzione di un trapianto di rene da donatore cadavere o da vivente.

L'utilizzo di un rene artificiale nella così detta emodialisi (Ronco C., 2002) prevede l'utilizzo di una macchina, il rene artificiale, che depura il sangue del paziente mediante l'utilizzo di un filtro e di una serie di processi fisici (diffusione e/o convezione) che determinano il tipo di Emodialisi somministrata al paziente (Emodialisi standard, Dialisi dal alto flusso, Emofiltrazione, Emodiafiltrazione, Acetato Free Biofiltration, Emofiltrazione con reinfusione endogena, metodiche combinate, metodiche miste).

Nella dialisi intracorporea si utilizza la cavità addominale del paziente come filtro e mediante il posizionamento e rimozione di una determinata quantità di liquido più volte al giorno in tale cavità si ottiene una depurazione per diffusione del sangue che scorre nell'addome.

Per eseguire queste due metodiche è necessario rispettivamente avere accesso al sangue del paziente mediante un accesso vascolare creato ad hoc, ed alla cavità peritoneale mediante il posizionamento di un apposito catetere all'interno delle cavità peritoneale.

Nel trapianto di rene un organo di un donatore viene posizionato nell'addome del paziente dove sostituisce la funzione degli organi nativi non più funzionanti.

Naturalmente vi sono delle problematiche correlate al tipo di depurazione applicata, in particolare la biocompatibilità dell'emodialisi in quanto il

contatto tra sangue e superfici plastiche extracorporee determina uno stato di infiammazione cronico che determina importanti alterazioni di alcuni parametri del paziente. Anche la dialisi peritoneale determina uno stato di infiammazione, ma sicuramente meno elevato rispetto all'emodialisi. Nel trapianto invece le problematiche maggiori sono quelle correlate con la immunosoppressione indotta per permettere al rene eterologo di continuare a funzionare.

1.4 Terapia farmacologica durante IRC

In corso di IRC trattata con metodiche depurative intra ed extracorporee è necessario anche somministrare al paziente una serie di farmaci che determina il controllo di tutto quello che non è possibile correggere con la depurazione artificiale. In particolare è necessario somministrare al paziente EPO per mantenere i livelli costanti di sangue, somministrare farmaci che controllano la pressione arteriosa e farmaci che controllano il livello del fosforo, del PTH, del calcio e del potassio. La terapia sostitutiva diventa quindi complicata non solo per l'esecuzione della metodica stessa ma anche per la combinazione di questa con la terapia farmacologica.

Naturalmente durante un trapianto renale da donatore il rene è in grado di controllare quasi completamente la depurazione dell'organismo, ma spesso in seguito al rigetto cronico dell'organo è necessario correggere la funzione d'organo mediante la somministrazione degli stessi farmaci che si somministrano durante la terapia sostitutiva.

1.5 Terapia sostitutiva e suo monitoraggio

Un paziente che viene sottoposto ad emodialisi e a dialisi peritoneale è quindi sottoposto ad una metodica depurativa artificiale ed ad una terapia farmacologica. Per controllare la reale efficienza della sostituzione della

funzione renale è necessario a scadenze fisse controllare la reale efficacia della terapia e l'effetto della terapia farmacologica in atto. Grazie a tale controllo è possibile, da parte del nefrologo, variare i vari parametri della metodica ed il dosaggio dei farmaci utilizzati per mantenere o raggiungere il livello depurativo richiesto per il paziente.

Per ottenere tale monitoraggio il nefrologo esegue a scadenze fisse alcuni esami biochimici che possono essere riassunti in:

1. controllo della produzione del sangue mediante il monitoraggio dei livelli di emoglobina (Hb) e conseguente variazione della dose di EPO per mantenere i livelli di Hb entro il range suggerito dalle linee guida
2. controllo del calcio (Ca), del fosforo (P) e del paratormone (PTH) per monitorare l'andamento del metabolismo osseo e la prevenzione delle calcificazioni vascolari alla base delle complicazioni cardiovascolari quali l'infarto miocardico acuto e l'ictus cerebrale
3. controllo dell'efficienza dialitica, ossia dell'adeguatezza della depurazione raggiunta nel paziente mediante il calcolo dell'indice Kt/V. Il Kt/V, ossia la clearance frazionata dell'urea, assunta quale marker della tossicità uremica, è attualmente l'indice di più esteso utilizzo per la prescrizione e la quantificazione della dose dialitica somministrata.

CAPITOLO 2

Studio

2.1 Scopo dello studio

Lo scopo dello studio è quello di fornire una descrizione statistica delle variabili definite precedentemente per valutare l'adeguatezza della terapia emodialitica. L'analisi di tali variabili permette di adottare eventuali variazioni della terapia stessa per raggiungere i target indicati dalle linee guida nazionali ed internazionali.

Le linee guida dello studio fanno riferimento allo studio DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study, 2005) nel quale vengono indicati i valori medi delle variabili per quanto riguarda la popolazione italiana.

Alla base di questa relazione, quindi, l'obiettivo è quello di descrivere l'attività di un centro dialisi extracorporea attraverso i parametri biochimici raccolti durante lo stage. Si è cercato, infatti, di fornire un testo utile dal punto di vista medico in modo da poter delineare l'adeguatezza dialitica e la qualità assistenziale attraverso parametri biochimici. Si cercherà di dare alcune spiegazioni cliniche riguardo le variabili utilizzate e le implicazioni economiche.

2.2 Dipartimento

Gli ammalati che soffrono di problemi renali vengono seguiti e curati con le più moderne tecniche allo scopo di prevenire, ove possibile, un danno renale, di preservare la funzione dei reni con adeguati trattamenti conservativi, o di sostituirne la funzione danneggiata con terapie sostitutive che vanno dalla emodialisi extracorporea, alla dialisi peritoneale sino al trapianto renale.

Il Dipartimento di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale dell’Ospedale “San Bortolo” di Vicenza è costituito da un reparto di degenza, un centro di dialisi extracorporea, un centro di dialisi peritoneale, un centro di trapianto renale, un laboratorio, una sala operatorio, una serie di ambulatori, un piccolo centro di terapia semi-intensiva.

L’attività di didattica del dipartimento, comprendente insegnamenti presso università italiane e straniere fra cui Padova, Bologna, New York. Oltre alla didattica universitaria e post-universitaria, a Vicenza vengono tenuti importanti corsi internazionali, masters e corsi residenziali per specialisti nel settore della nefrologia critica, della emodialisi e della dialisi peritoneale.

La presenza di medici provenienti da diverse parti del mondo, che si avvicendano come volontari presso il dipartimento, consente di allargare l’attività scientifica di ricerca e di creare presupposti per ulteriori passi avanti. Negli anni sono stati pubblicati più di 760 lavori scientifici e 52 libri su temi di nefrologia dialisi e trapianto

2.3 Le variabili

Le variabili di interesse, come indicato nel primo capitolo, sono l’emoglobina, il calcio, il fosforo, il paratormone, l’albumina, la proteina C-Reattiva e il KT/V. Di seguito si riporta una breve descrizione per ognuna.

Emoglobina: è una proteina contenente ferro, localizzata nei globuli rossi e responsabile del trasporto dell’ossigeno. In un individuo sano, la concentrazione di emoglobina nel sangue è pari a circa 15 g/100 ml.

Il controllo dell’emoglobina è importante per verificare la presenza di anemia, cioè della caduta del tasso di emoglobina (Hb) nel sangue.

Si definisce anemia una situazione di Hb <11 g/dl.

Calcio: è un elemento essenziale per la fisiologia del corpo umano. Esso partecipa al funzionamento di molteplici reazioni enzimatiche tra le quali la più importante è la coagulazione del sangue. Riveste importante rilevanza nei processi di contrazione muscolare e del cuore. Insieme al fosforo costituisce l'idrossiapatite, il minerale che costituisce le ossa. Il calcio viene mantenuto costante nel sangue grazie ad un meccanismo di controllo che prevede il suo assorbimento dall'intestino, la sua mobilizzazione dall'osso e la sua escrezione dal rene. Gli ormoni che controllano tali livelli sono il paratormone (PTH) secreto dalle paratiroidi e la calcitonina secreta dalla tiroide. Il PTH determina una mobilizzazione del calcio ed un suo aumentato assorbimento dall'intestino. Il PTH determina anche aumento dell'escrezione del fosforo che si accumula durante le fasi avanzate dell'IRC. Per questo in emodialisi è necessario controllare i livelli di fosforo, calcio e PTH per evitare che si instaurino elevati livelli di PTH con conseguenti danni alle ossa, ai vasi ed infine a tutto l'organismo. I livelli di calcio nel sangue si misurano in mg/dl, il range di normalità è tra 8.5 e 10.5 con minime variazioni a seconda della metodica e del laboratorio.

Fosforo: è un elemento molto importante nell'organismo umano in quanto partecipa a molte reazioni chimiche, funge da molecola segnalatrice per la trasduzione dei segnali intracellulari; la fosforilazione di varie molecole permette di immagazzinare l'energia delle reazioni chimiche ed insieme al calcio costituisce l'osso. Durante l'IRC tende a non essere escreto ed il suo accumulo stimola il PTH che così aumenta e determina danno di vari organi. Si misura anch'esso in mg/dl ed i valori di normalità variano da 2.2 a 4.2 con piccole variazioni dovute al laboratorio ed alla metodica utilizzata.

Paratormone (PTH): è l'ormone secreto dalle paratiroidi, la sua azione prevede lo stimolo dell'assorbimento del calcio dall'intestino, il

riassorbimento dell'osso con rilascio di calcio e l'aumento dell'escrezione renale del fosforo. In IRC aumenta sia per la ritenzione di fosforo prima, che per il deficit di calcio poi. Il PTH viene degradato in varie molecole e si tende a misurare solo la molecola intatta, la biologicamente attiva, per poter avere sempre un confronto tra i vari livelli. L'unità di misura è pg/ml ed il valore di norma si attesta tra 5 e 35.

Albumina: prodotta dal fegato, è la proteina più rappresentata nel sangue, essa trasporta altre molecole, determina la forza oncotica del plasma, funge da nutrimento e riveste particolari funzioni nel legame e trasporto di sostanze tossiche e farmaci. Si misura in g/dl e varia tra 3 e 5.

Proteina C-Reattiva: è una proteina prodotta dal fegato in seguito a qualsiasi insulto infettivo ed infiammatorio. Viene prodotta per allertare tutto l'organismo sulla presenza di una infiammazione ed infezione. Si misura in mg/dl ed il suo valore normale è inferiore a 0.5.

Kt/V: è la misura dell'adeguatezza dialitica. Dal punto di vista clinico il Kt/V esprime il rapporto fra il volume depurato durante la seduta dialitica ($K * t$) e il valore di V nel singolo paziente; in altre parole mette in relazione l'intensità della dialisi (Kt) con le dimensioni del paziente. L'individuazione di un indice che riassume l'efficienza dialitica assume un importante significato in quanto permette di attuare una prescrizione su base quantitativa e quindi discriminare i trattamenti sufficienti da quelli insufficienti. Considerando che è stato stabilito un valore critico di 1,2 i trattamenti che raggiungono valori di Kt/V superiori assicurano una buona adeguatezza dialitica.

2.4 Raccolta dei dati

I dati utilizzati erano presenti nel database Microsoft MSSQL 2005 del programma di cartella clinica utilizzato in nefrologia che si chiama MedWare ed è prodotto da SINED.

Questo sistema oltre a fornire le funzioni di cartella clinica e di visione degli esami ematochimici effettuati nel laboratorio centrale dell'ospedale e nel laboratorio di reparto, provvede automaticamente alla memorizzazione di tutti i dati relativi alle sedute dialitiche dai monitor di dialisi, trasferendoli al computer supervisore. In questo modo la risposta del paziente alle variazioni di fluidi e soluti plasmatici viene monitorata di continuo con possibilità di aggiustamenti dei parametri del trattamento personalizzati in base alla particolare condizione clinica realizzando in questo modo una sorta di biofeedback.

I dataset per l'analisi statistica sono stati estratti da questo database unificato tramite delle query.

2.4.1 Software

Il software utilizzato ai fini dell'analisi è R (R Core Team, 2012). Si tratta di un programma per l'analisi dei dati che fornisce strumenti utili per l'analisi esplorativa.

Il file contenente i dati è di tipo Excel ed il programma R non riesce ad eccedervi direttamente. Si riesce a sviare il problema con un semplice comando di cambiamento formato, associando al file un formato di tipo testo. Si sono riscontrati problemi riguardanti la compatibilità dei dati. Il software R, trovandosi davanti ad un file di tipo testo (*.txt), ignora gli spazi vuoti e quindi va a sostituire il dato assente con il dato

immediatamente successivo. Per questo motivo sono state riempite le caselle vuote del foglio excel con “NA”: codice R per i dati mancanti.

Un altro problema riguarda le virgole decimali, che sono state sostituite con il punto decimale, per evitare che i numeri venissero considerati come stringhe di caratteri.

2.4.2 Dati mancanti

Nell’analisi dei dati a disposizione, come spesso avviene nella realtà con dati medici, incombe il problema dei dati mancanti.

Little R. (1988) suggerisce tre strategie per trattare il problema.

La soluzione scelta in questa relazione è quella di analizzare direttamente i dati incompleti, cioè lasciando nel dataset i “buchi” dei valori mancanti ed in fase di analisi scartare i casi che contengono informazioni incomplete.

Altre possibili soluzioni sono l’imputazione sostituendo i dati mancanti basate da stime su informazioni registrate dai dati incompleti e la ponderazione dei casi completi.

CAPITOLO 3

Descrizione della popolazione

In questo studio verranno considerati tutti i pazienti soggetti ad emodialisi residenti nell' ULSS n. 6 di Vicenza.

Il centro di dialisi extracorporea è dotato di n° 28 postazioni dialitiche fisse. E' presente inoltre una sezione staccata con n° 2 postazioni per pazienti con patologia acuta. L'attività emodialitica viene svolta in regime ambulatoriale ad eccezione delle sedute eseguite su pazienti ricoverati.

3.1 Movimento pazienti

Nel corso del primo semestre 2012 in emodialisi extracorporea sono stati trattati 148 pazienti. Tuttavia bisogna alcune precisazioni e considerazioni: Per pazienti in dialisi si sono considerati tutti i pazienti che nel primo semestre 2012 hanno sostenuto almeno una dialisi e quindi in questi 148 pazienti sono presenti 15 "ospiti", cioè non appartenenti all'ULSS n. 6 "Vicenza" (provenienti dalle ULSS di Bari, Bassano, Chioggia, Messina, Mirano, Roma, Taranto, Trento) che hanno effettuato almeno una dialisi presso l'ospedale di Vicenza.

Nei pazienti residenti nell'ULSS n. 6 sono presenti alcuni pazienti che hanno effettuato dialisi solo per qualche settimana o mese, altri solo per qualche giorno: ad esempio pazienti che sospendevano temporaneamente la dialisi peritoneale, per riprenderla dopo un periodo più o meno lungo oppure pazienti ricoverati per insufficienza renale acuta che poi recuperavano la funzione renale oppure pazienti trapiantati con problemi di insufficienza renale.

Nuovi Ingressi

I pazienti che hanno iniziato il trattamento emodialitico extracorporeo e che hanno eseguito più di 20 dialisi al 30/06/2012 sono stati n° 17.

Di questi nuovi pazienti :

n° 1 proveniva dalla dialisi peritoneale

n° 15 provenivano dall'ambulatorio dell'insufficienza renale cronica o dal reparto di nefrologia

n° 1 da trapianto

Pazienti usciti dal programma

Del pool di pazienti che hanno eseguito più di 20 dialisi al 30/06/2012 sono usciti dal programma n° 15. Di questi:

n° 7 sono deceduti

n° 3 sono stati trapiantati

n° 5 sono stati trasferiti alla dialisi peritoneale

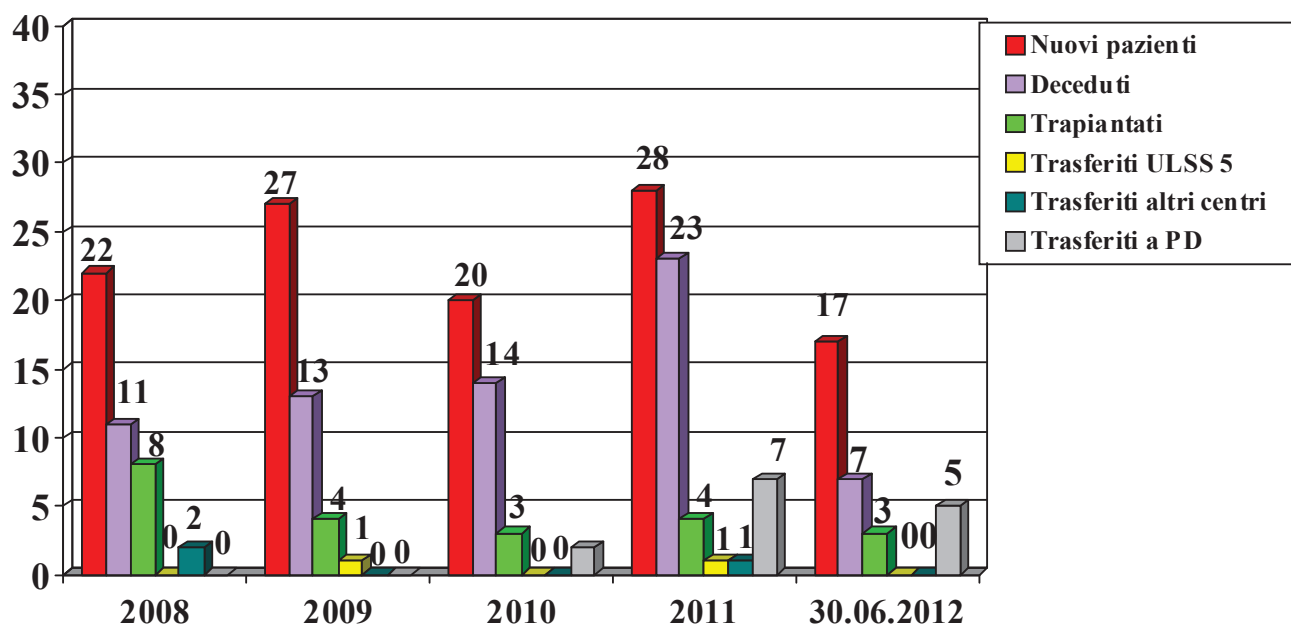


Figura 3.1 – Movimentazione dei pazienti emodializzati

3.2 *Pazienti prevalenti*

I pazienti di interesse vengono definiti pazienti prevalenti, cioè che **dializzano stabilmente** presso il centro di emodialisi e quindi sono esclusi i pazienti che dializzano temporaneamente nel centro per motivi clinici (ospiti, nuovi pazienti). La prevalenza comprende tutti i pazienti che dializzano cronicamente in un centro indipendentemente dal fatto che essi siano o no residenti nella stessa area (ci potrebbe essere qualche paziente che non appartiene all'ULSS n.6).

Nel centro vicentino, i nefrologi hanno stabilito che un paziente può essere considerato prevalente, quando supera le 20 dialisi e nel primo semestre 2012 sono stati 105.

3.3 *Età*

L'età è un'informazione da tenere in considerazione perché le persone anziane hanno limitate capacità rigenerative e sono maggiormente vulnerabili alle malattie rispetto alle persone di età adulta.

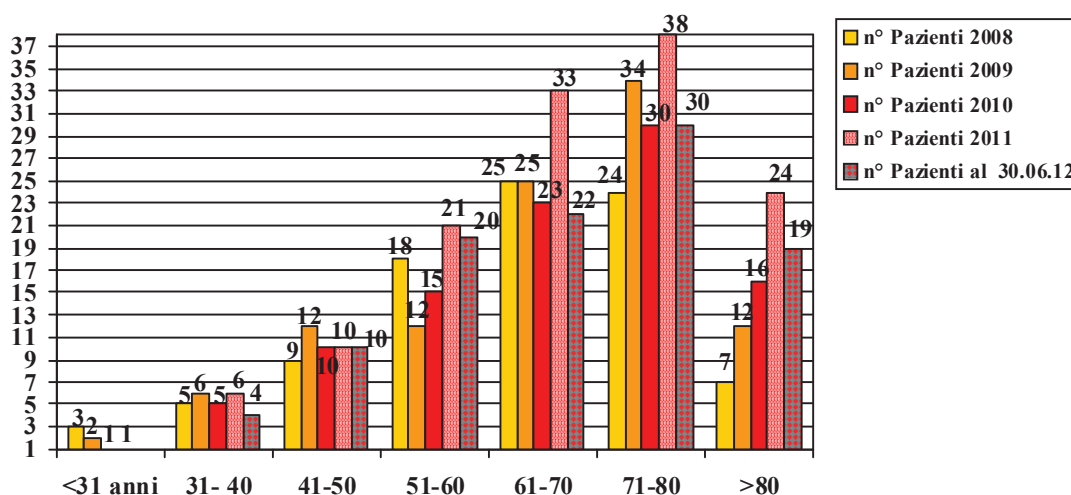


Figura 3.2 – Distribuzione per fasce di età dei pazienti prevalenti in emodialisi

Nel primo semestre 2012, trentanove pazienti su centocinque, cioè circa il 47% dei pazienti prevalenti nel primo semestre 2012 ha un'età maggiore di 70 anni, quindi i pazienti anziani. Si noti che ben 91 su pazienti su 105 hanno età maggiore di 50 anni, cioè circa 87% dei pazienti.

Si è analizzata la distribuzione dell'età nei pazienti (Figura 3.3) del primo semestre 2012 e si nota che l'età minima è di 31 anni, il primo quantile nella distribuzione è a 57.7 anni, la mediana a 69.8 anni, la media dell'età dei pazienti emodializzati è 67.7, il terzo quantile è a 79 anni, mentre l'età massima è di 92 anni

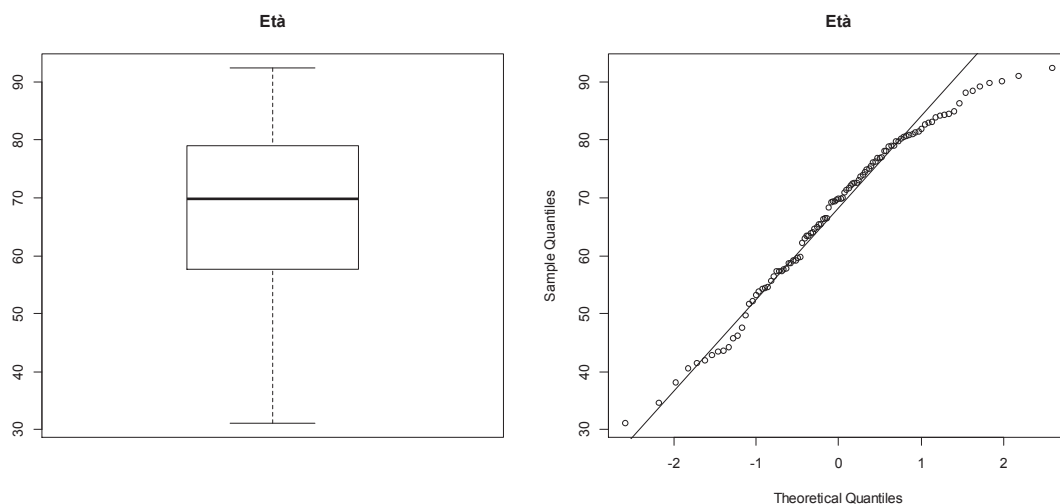


Figura 3.3 – Distribuzione età pazienti prevalenti

Dal boxplot si nota una asimmetria in distribuzione verso sinistra, mentre nel normal probability plot induce a non rifiutare l'ipotesi di normalità della distribuzione, anche se ci sono molti valori nella coda a destra che discostano dalla retta di normalità.

Il test di normalità di Shapiro-Wilk per l'età, con un p-value = 0.0127 ci suggerisce di rifiutare l'ipotesi nulla di normalità al livello di significatività del 0.05.

3.4 Pazienti incidenti

Per incidente si intende un **nuovo paziente** entrato in dialisi che nel periodo di riferimento abbia fatto almeno 20 sedute di dialisi. Ad esempio un paziente che fa dialisi peritoneale e passa temporaneamente in emodialisi per una peritonite, a meno che il trattamento emodialitico non si prolunghi per scelta clinica, ha soltanto sostenuto un trattamento emodialitico intercorrente e quindi non fa parte dei pazienti incidenti.

	anni > 65	anni 40-64	anni <40
30.06.2012	9	8	0
2011	21	6	1
2010	9	9	2
2009	17	10	0
2008	13	8	0

Tabella 3.1 - Distribuzione dei pazienti incidenti per fasce d'età

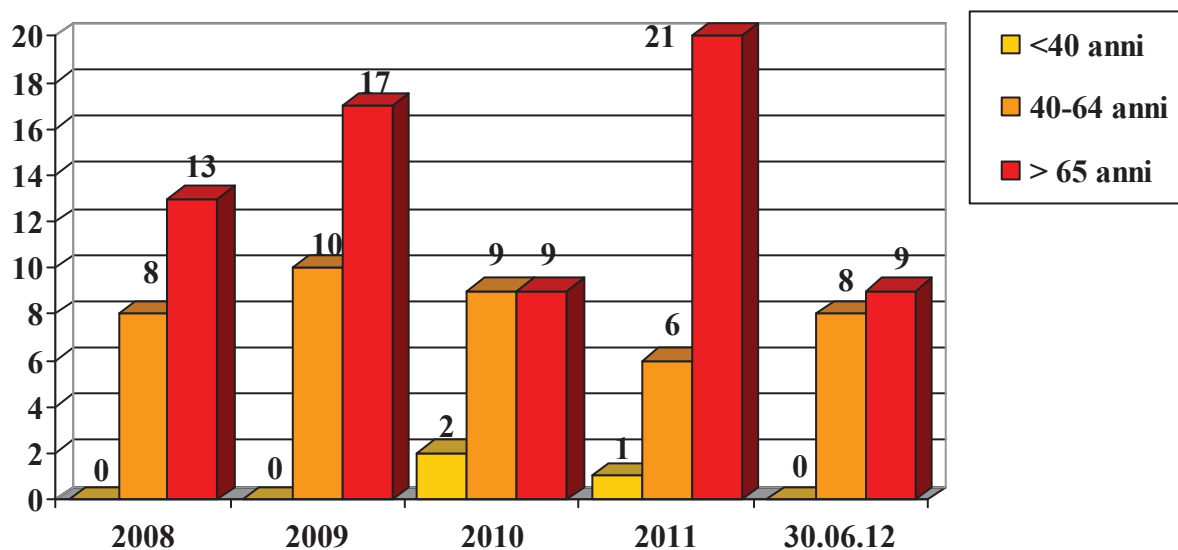


Figura 3.4 - Distribuzione dei pazienti incidenti per fasce d'età

L'età media dei pazienti incidenti al 30.06.2012 è 67.5, l'età mediana è 65 e la deviazione standard è 14,76. Anche in questo caso si può notare che l'età dei pazienti è molto alta, infatti come si può vedere nella Figura 3.4 che negli ultimi anni è la fascia d'età con il maggior numero di pazienti incidenti è sempre stata quella con l'età maggiore di 65 anni. Nel primo semestre 2012 sono il 53% dei pazienti incidenti ad avere un'età maggiore di 65 anni.

3.5 Età dialitica

L'età dialitica è la differenza tra il 30/06/2012 – data di riferimento per questa relazione – e la data di inizio dialisi, cioè la data in cui il paziente ha eseguito il primo trattamento.

Nella Figura 5.5, si nota che nei pazienti emodializzati al 30/06/2012 l'età dialitica media era di 5.32 anni, la deviazione standard era di 5.87 e la mediana era di 3.31 anni.

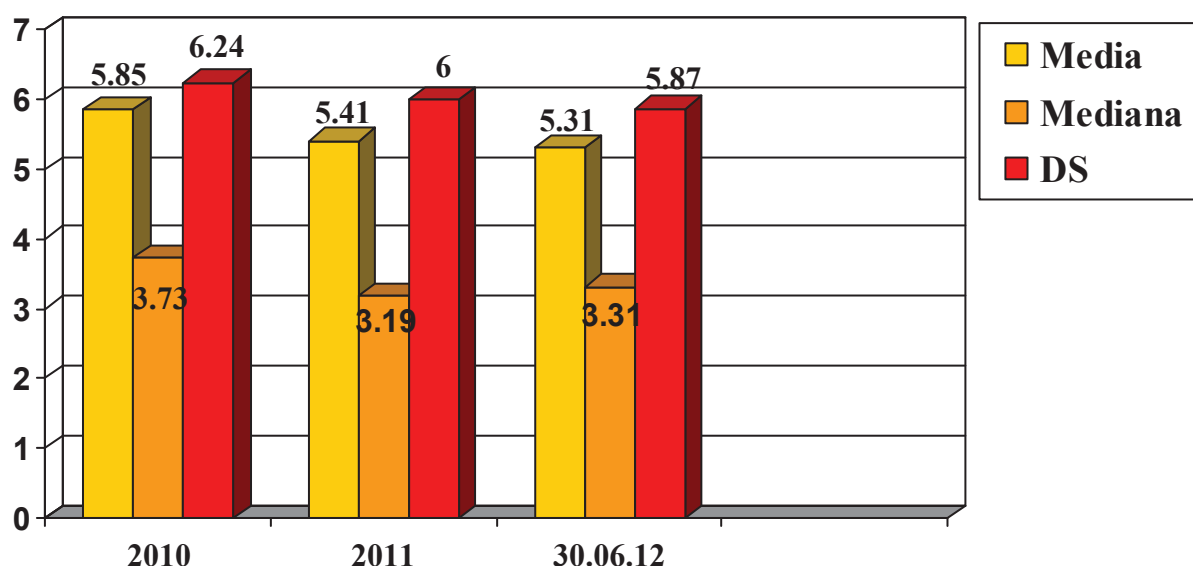


Figura 3.5 - Età dialitica dei pazienti prevalenti

Nella popolazione di riferimento, 14 pazienti hanno una età dialitica maggiore di 10 anni (4 pazienti con età dialitica ≥ 20 anni e di questi è presente un paziente con età dialitica di 33 anni). Per questo motivo è presente una discrepanza tra media e mediana ed è presente una deviazione standard dei pazienti è molto alta.

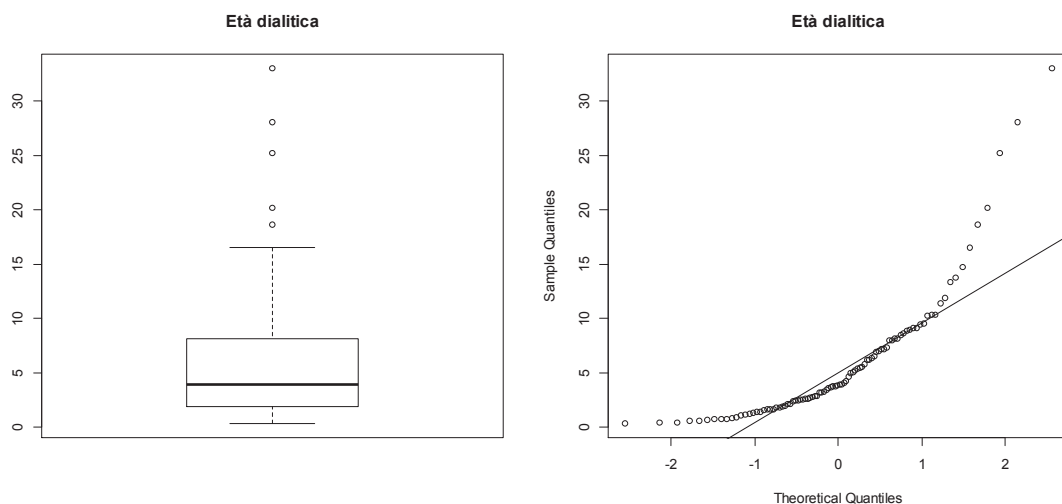


Figura 3.6 – Distribuzione età dialitica: boxplot e normal probability plot

Dal boxplot (Figura 3.6) si nota una asimmetria in distribuzione verso destra, mentre nel normal probability plot suggerisce di rifiutare l'ipotesi di normalità della distribuzione.

3.6 Analisi età media ed età dialitica

L'età media dei pazienti al 30.06.2012 era di 67.71 anni e la mediana era 69.64 anni e deviazione standard 14.29. Da notare che secondo il DOPPS, l'età media Italiana è 61.4 (con ampia deviazione standard 13.3 anni) e quella Europea è 59.5.

	2008	2009	2010	2011	30.06.12
Età media	64	65	66	66	67.71
Età dialitica media	6.0	5.7	5.85	5.29	5.32
N° pazienti con > 10 anni di emodialisi	18	17	16	11	14

Tabella 3.2 - Analisi età ed età dialitica

Si può notare che negli ultimi anni l'età media dei pazienti è aumentata dai 64 anni del 2008, ai 67.7 del 30.06.2012, mentre l'età dialitica è diminuita nello stesso periodo da 6 anni, a 5.3. Questa diminuzione dell'età dialitica è spiegata dal fatto che i pazienti con età dialitica maggiore di 10 anni, nel periodo di riferimento sono diminuiti da 18 a 14, e di conseguenza è diminuita la media dell'età dialitica.

Per quanto riguarda l'età, è stato utilizzato anche il test t, e con l'ipotesi nulla che l'età media dei pazienti vicentini sia minore alla media nazionale ($\mu=61.4$), con livello alpha prefissato pari a 0.01, non può essere accettata. Il p-value è vicino allo zero e quindi si può dire che nel centro di emodialisi l'età media dei pazienti è maggiore rispetto a quella italiana e di quella europea.

Come indicato nel sito della nefrologia di Vicenza, la sopravvivenza del paziente emodializzato è legata alla presenza di molti fattori, tra i quali: le comorbilità, la tolleranza al trattamento e l'efficienza del trattamento somministrato.

È importante quindi monitorare strettamente gli indici di depurazione del paziente, sia con prelievi ematici, sia utilizzando diversi sistemi di on-line clearance in modalità automatica.

3.7 *Ricoveri*

Le giornate di ospedalizzazione dei pazienti emodializzati in nefrologia oppure in altri reparti, sono considerate dai nefrologi, insieme ad età ed età dialitica importanti indicatori di qualità

Nel corso del 2008 il numero totale di Ricoveri in Nefrologia è stato di n° 529, di questi n° 125 sono ricoveri a pazienti emodializzati, di cui n° 38 ricoveri a pazienti provenienti dall'ULSS 5, n° 1 ricovero a paziente proveniente altra Nazione. Il totale dei giorni di ricovero dei pazienti emodializzati è stato di n° 2336 giorni, con una media di 18.6 giorni/paziente. La degenza media per paziente è elevata in quanto si ha avuto 15 pazienti con degenze >30 giorni fino ad 81 giorni.

Nel corso del 2009 i Ricoveri in Nefrologia sono stati n° 523, di questi n° 133 sono ricoveri a pazienti emodializzati, di cui n° 37 ricoveri a pazienti provenienti dall'ULSS 5, n° 5 ricoveri a paziente provenienti da alti Centri (ULSS 8 - 15 - 20 - 16 - fuori regione). La media dei giorni di ricovero degli emodializzati è di 15 giorni/paziente. In 8 pazienti il ricovero è durato più di 35 giorni fino a un massimo di 162 giorni.

Nel corso del 2010 i Ricoveri in Nefrologia sono stati n° 516, di questi n° 144 sono ricoveri a pazienti emodializzati, di cui n° 37 ricoveri a pazienti provenienti dall'ULSS 5, n° 7 ricoveri a paziente provenienti da alti Centri (ULSS 4 - 13 - 16). La media dei giorni di ricovero dei 100 pazienti del nostro centro dialisi è stata 10.5 giorni/paziente. In 6 pazienti (circa il 6% del reparto) però il ricovero è durato più di 30 giorni fino a un massimo di 145 giorni, tuttavia secondo il DOPPS in Italia il 7.5% ha ricoveri che durano più di 30 giorni.

Nel corso del 2011 i Ricoveri in Nefrologia sono stati n° 611, di questi n° 126 sono ricoveri a pazienti emodializzati, di cui n° 86 ricoveri a pazienti

provenienti dall'ULSS 6, n° 40 ricoveri a pazienti emodializzati provenienti da alti Centri (ULSS 3 - 4 - 5 – altre ULSS regionali e extra regione). La media dei giorni di ricovero in nefrologia dei pazienti emodializzati è stata 17 giorni/paziente.

Nel corso del 1° semestre 2012 i Ricoveri in Nefrologia sono stati n° 300, di questi n° 110 sono ricoveri a pazienti emodializzati, di cui n° 77 ricoveri a pazienti provenienti dall'ULSS 6, n° 33 ricoveri a pazienti emodializzati provenienti da alti Centri (n° 29 da Arzignano – n° 4 da altre ULSS regionali e extra regione). La media dei giorni di ricovero in nefrologia dei pazienti prevalenti emodializzati è stata 17 giorni/paziente.

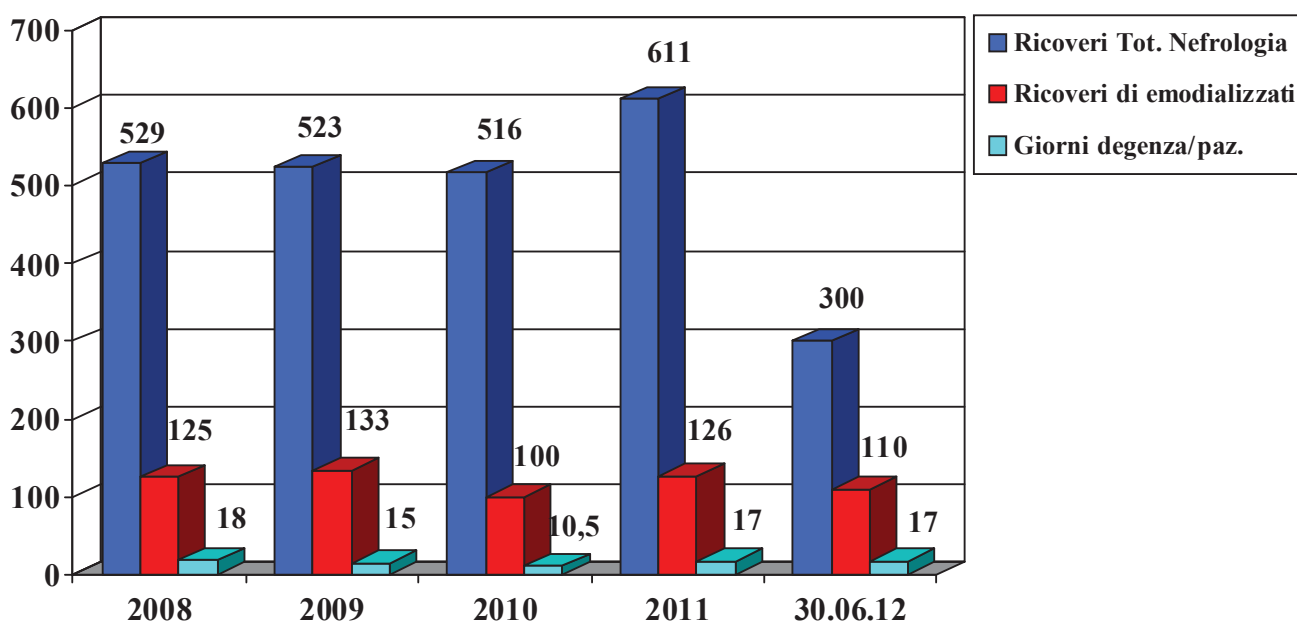


Figura 3.7 - Ricoveri in Nefrologia

L'età media di tutti gli emodializzati ricoverati in Nefrologia e in altri reparti è 69.29 anni, il 50% dei ricoverati ha un'età maggiore o uguale a 71.37 anni (mediana). Sono stati considerati anche i ricoveri in altri reparti, perché dal punto di vista medico ed economico è interessante sapere quanti ricoveri ha fatto il paziente nel suo complesso, quindi anche in altri reparti.

Secondo lo studio DOPPS il dializzato necessita in Italia di circa 1 ricovero/anno (media europea 0.99) nel centro di emodialisi di Vicenza, la media è di 2 ricoveri/paziente/anno.

Analizzando più in particolare la popolazione dei pazienti prevalenti dializzati presso il nostro centro e ricoverati (in Nefrologia e in altri Reparti) si possono trarre alcune conclusioni:

1) dei 105 pazienti prevalenti (con almeno 20 sedute dialitiche) nel primo semestre 2012:

n° 50 pazienti non sono mai stati ricoverati

n° 55 pazienti sono stati ricoverati

2) dei 55 pazienti ricoverati n° 25 hanno avuto più di 3 ricoveri. Di questi:

n° 15 hanno >65 anni

n° 10 hanno <65 anni

3) la durata in giorni dei ricoveri nei pazienti prevalenti suddivisa per età

Età	<20	20-44	45-64	65-74	>75
somma giorni di degenza	/	96	361	71	619
media giorni singola degenza	/	8.7	9.26	6.4	10
media giorni di degenza	/	19.2	22.5	8.8	23.8
numero paziente	/	5	16	8	26

Tabella 3.3 – Giorni di ricovero suddivisi per fasce d'età

CAPITOLO 4

Analisi esplorativa

Alcune informazioni riportate nel capitolo precedente, relativo alla popolazione dei pazienti prevalenti della Sezione di Emodialisi Extracorporea dell'ospedale di Vicenza, sono state esaminate più approfonditamente.

4.1 *La crasi ematica*

L'emoglobina è un parametro che viene preso come indicatore dello stato della crasi ematica del paziente, quindi cercherà di vedere la relazione tra l'EPO somministrata e i livelli di emoglobina.

In particolare si ritiene importante monitorare l'andamento dell'emoglobina e i consumi di eritropoietina per evidenziare situazioni particolari come valori di emoglobina costantemente sotto i limiti raccomandati dalle linee guida o consumi di eritropoietina che si discostino troppo dallo storico.

Inoltre viene messo in relazione lo stato di nutrizione con il livello di anemia e con gli indici di infiammazione evidenziando una correlazione diretta: più il paziente è denutrito e più è "infiammato" e più importante è l'anemia e più difficile la sua correzione.

4.1.1 Emoglobina

Nella seguente tabella (tab. 4.1) sono riportati i quantili e la media.

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
8.72	10.95	11.60	11.39	11.92	13.76

Tabella 4.1 – Quantili e media dell'emoglobina

Per indagare la vicinanza della distribuzione dell'emoglobina alla normale, si sono utilizzate adeguate rappresentazioni grafiche quali istogramma della densità di frequenza, insieme ad una stima non parametrica della densità, il diagramma a scatola e il normal-probability-plot.

Le prime due rappresentazioni consentono di cogliere le eventuali asimmetrie e l'eventuale presenza di valori anomali causa di code della distribuzione più "pesanti" di quelle attese sotto l'ipotesi di normalità della distribuzione. La terza rappresentazione pone invece a confronto i quantili della distribuzione osservata con quelli della normale standard.

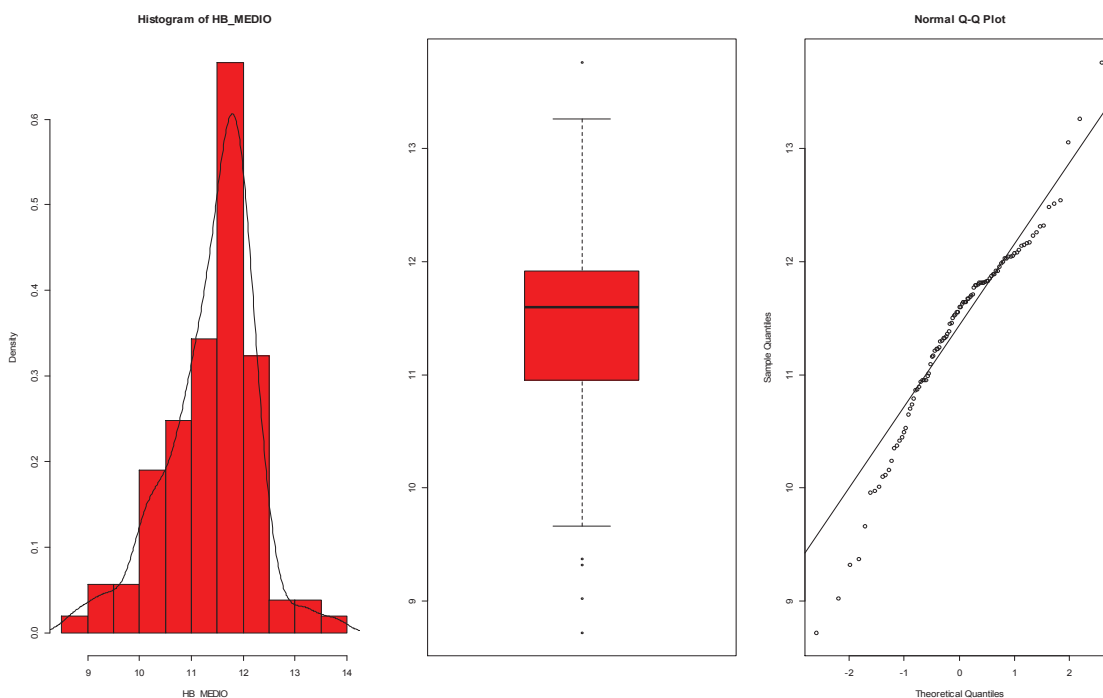


Figura 4.1.a - Distribuzione emoglobina

Le prime due rappresentazione grafiche suggeriscono un'asimmetria negativa nella distribuzione osservata, oltre che la presenza di valori anomali. Dalla terza rappresentazione non si evince una linearità tra la coppia di quantili rappresentati. I punti non sono molto allineati lungo la retta passante tra il I ed il III quartile e si evidenziano, rispetto a tale retta, delle "curvature" in corrispondenza soprattutto ai valori più piccoli della variabile emoglobina.

In sintesi la distribuzione osservata dell'emoglobina sembra non approssimare in modo soddisfacente la distribuzione normale.

L'applicazione del test di Shapiro-Wilk porta ad un valore della statistica test $W=0.9551$, il cui p-value è pari a 0.0013. I dati osservati inducono a non accettare l'ipotesi nulla che la variabile emoglobina sia distribuita in modo normale.

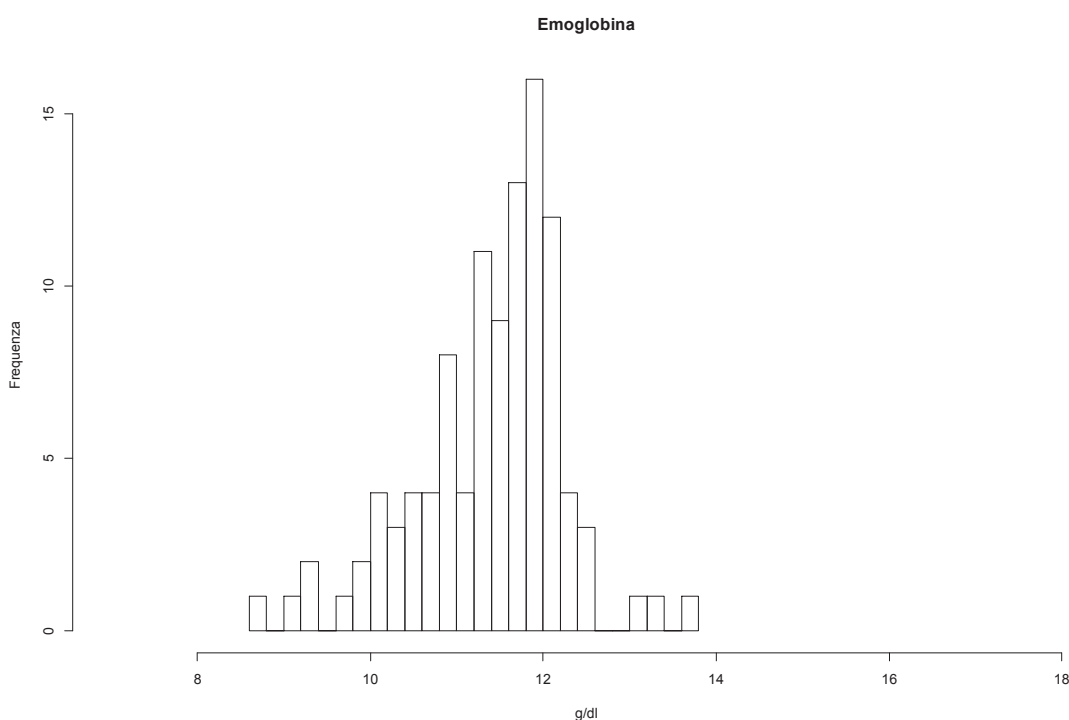


Figura 4.1.b - Emoglobina dei pazienti prevalenti nel primo semestre 2012

Considerando un range ottimale valori di Hb superiori al valore soglia di 11 si può vedere come la mediana della popolazione sia in range.

È stata valutata la percentuale dei pazienti in trattamento nel primo semestre 2012 che erano fuori range in negativo ($Hb < 11$ gr/dl): su 105 pazienti, n° 30 (28,5%) rientravano in questo gruppo. Trattasi di pazienti prevalentemente cachettici o pazienti con problemi infettivi gravi, o pazienti che iniziano la dialisi ancora senza terapia eritropoietinica.

Secondo il DOPPS, in Italia la percentuale di pazienti sotto il target di Hb 11 gr/dl è il 37,7%.

4.1.2 Eritropoietina

Nel Centro dialisi extracorporea, seguendo le linee guida della Società italiana di nefrologia, l'impiego di eritropoietina prevede il raggiungimento di valori di Hb compresi tra 11 e 12 gr/dl. Contemporaneamente viene controllato l'assetto marziale prendendo come valori limite massimo, per i pazienti del centro di emodialisi di Vicenza, livelli di Ferritina intorno a 300 (limite massimo previsto dalle Società italiana ed da Kidney Disease Outcomes Quality Initiative KDOQI). Si deve comunque considerare che i livelli di emoglobina sono notevolmente influenzati dallo stato nutrizionale, da condizioni di infiammazione ed infezione acute e croniche nonché da perdite ematiche acute e croniche.

Nel corso del primo semestre 2012 sono stati trattati con Eritropoietina 127 pazienti (acuti e cronici ospiti). In media 92 pazienti cronici (con almeno 20 dialisi) sono stati trattati nel corso del 1° semestre 2012.

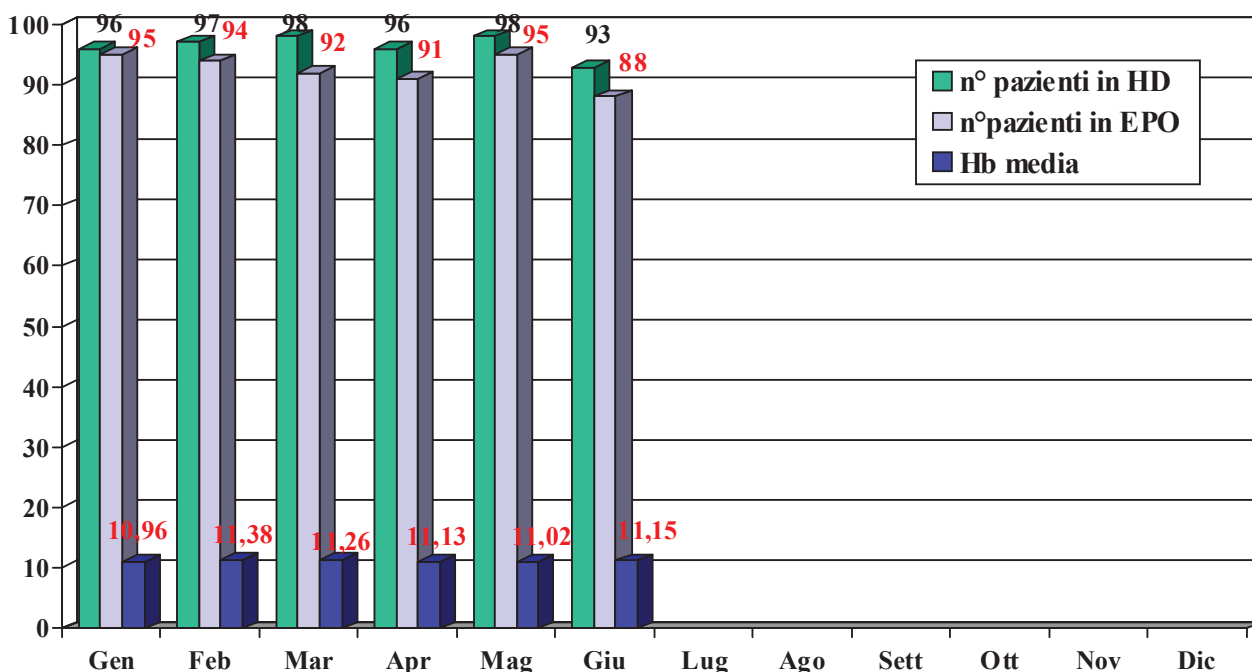


Figura 4.2 – Pazienti in emodialisi e pazienti trattati con EPO

Dall'inizio del 2012 è stato introdotto un nuovo farmaco contenente EPO, come si può vedere nella seguente serie di grafici a torta.

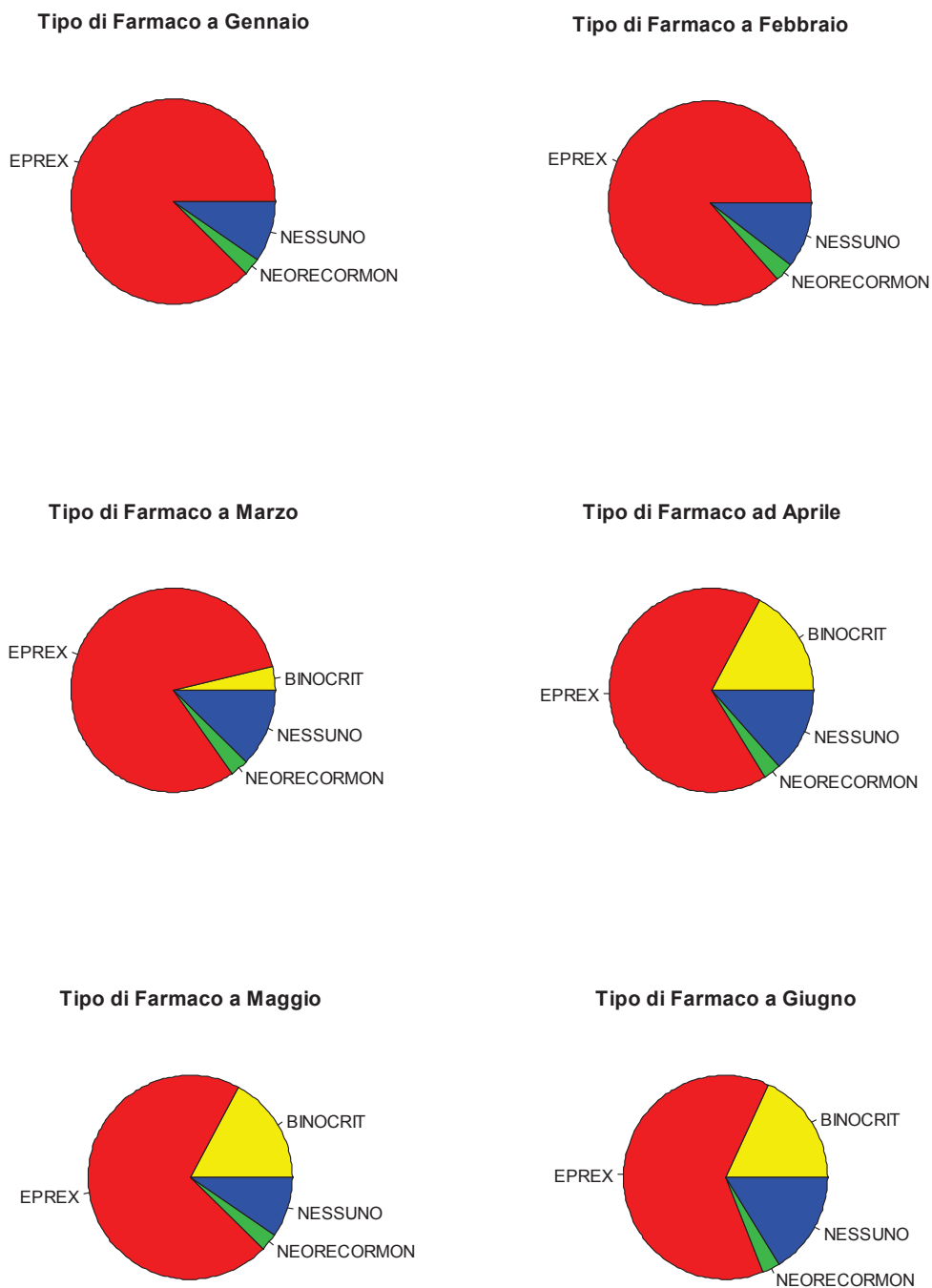


Figura 4.3 – Tipo di Farmaco

Si analizza il consumo mensile di Eritropoietina, espresso in unità totali per i pazienti in emodialisi nel 1° semestre 2012. Nella Figura 4.4 si può notare l'aumento del consumo di farmaco Binocrit e scapito del farmaco Eprex.

Figura 4.4 – Consumo mensile di EPO (unità complessive)

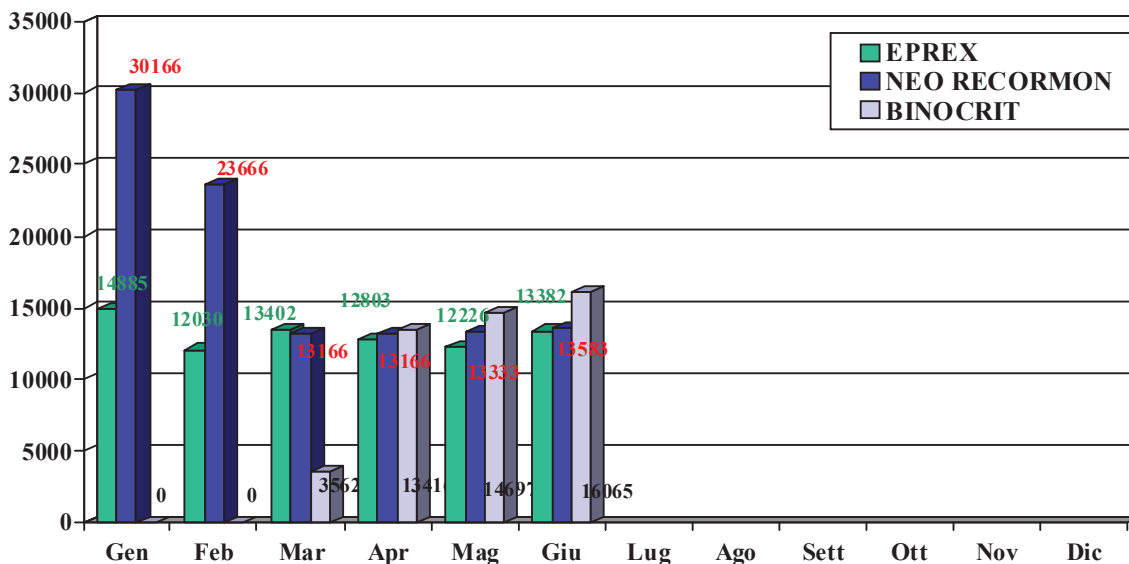
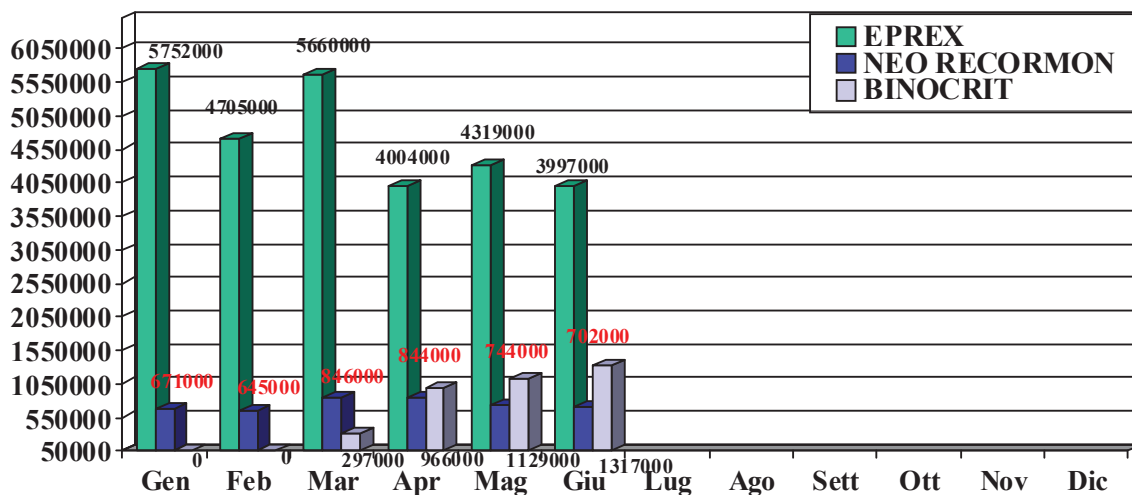


Figura 4.5 – Dose media di EPO: unità/paziente settimanale

4.1.3 Analisi

Particolarmente interessante è sembrata la relazione tra dose di Eritropoietina con i livelli di Emoglobina e si è visto che i dosaggi del farmaco più alti corrispondono a valori di emoglobina più bassi (Figura 4.6)

È stata creata una variabile farmaco, formata sommando il totale di farmaco somministrato mensilmente, che indica la quantità totale di farmaco somministrata al paziente nel semestre. Analizzando la variabile farmaco con il valore dell'emoglobina media dei pazienti trattati, si può notare che c'è una correlazione negativa tra farmaco ed emoglobina. Questo farmaco, infatti, serve per aumentare la produzione di emoglobina.

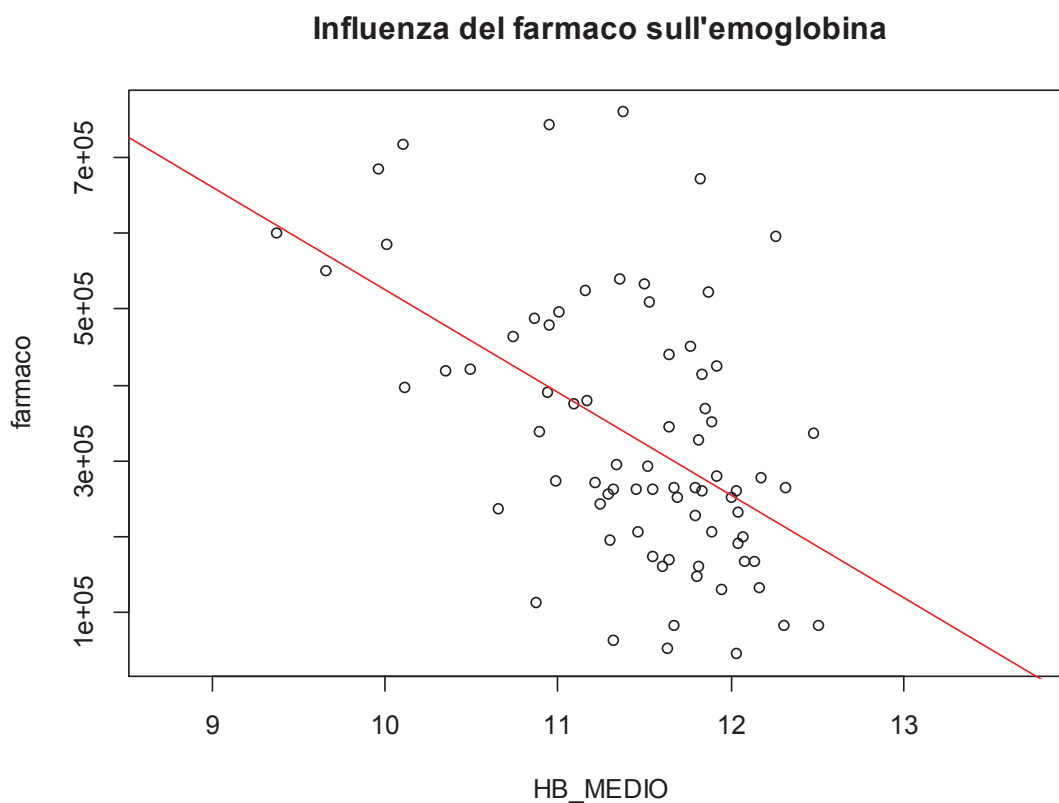


Figura 4.6 – Correlazione EPO con emoglobina

4.2 *Metabolismo minerale*

In questo paragrafo vengono presi in considerazione i parametri relativi al metabolismo minerale come calcio fosforo e paratormone che vengono periodicamente monitorati non solo per valutare il compenso metabolico, ma anche per evidenziare processi reattivi dovuti a patologie infettive o al contatto con materiali poco biocompatibili.

4.2.1 **Calcemia**

Nella seguente tabella (tab. 4.2) sono riportati i quantili e la media.

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
8.400	9.030	9.400	9.417	9.730	11.210

Tabella 4.2 – Quantili e media della calcemia

Per indagare la vicinanza della distribuzione del calcio presente nel sangue alla normale, si sono utilizzate adeguate rappresentazioni grafiche quali istogramma della densità di frequenza, insieme ad una stima non parametrica della densità, il diagramma a scatola e il normal-probability-plot.

Le prime due rappresentazioni consentono di cogliere le eventuali asimmetrie e l'eventuale presenza di valori anomali causa di code della distribuzione più "pesanti" di quelle attese sotto l'ipotesi di normalità della distribuzione.

La terza rappresentazione pone invece a confronto i quantili della distribuzione osservata con quelli della normale standard.

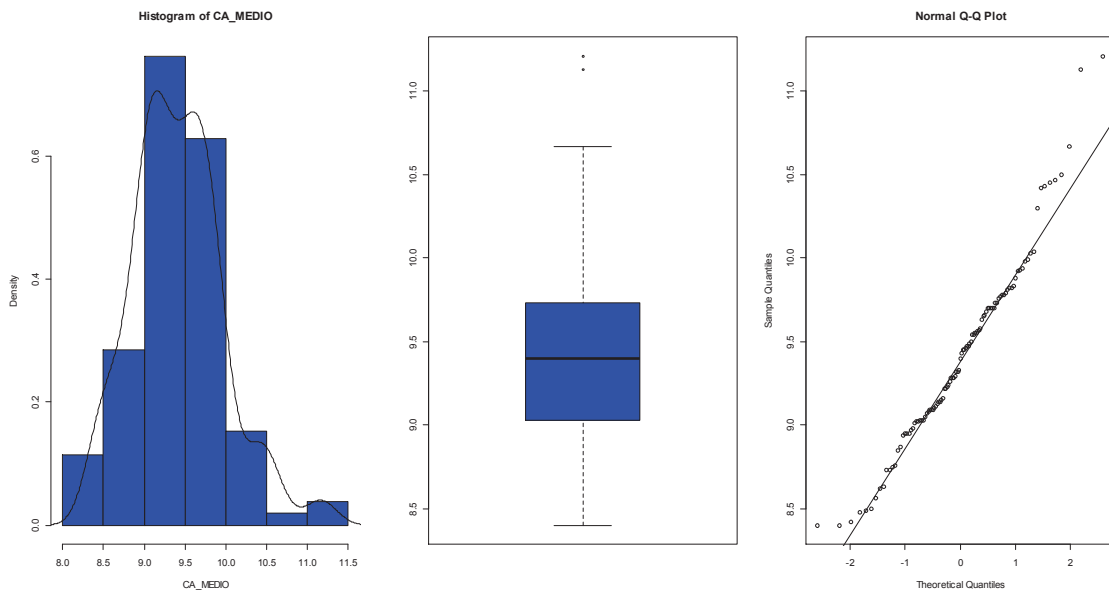


Figura 4.7.a – Distribuzione della calcemia

Le prime due rappresentazione grafiche suggeriscono una leggera asimmetria positiva nella distribuzione osservata, oltre che la presenza di due valori anomali. Dalla terza rappresentazione si evince una sostanziale linearità tra la coppia di quantili rappresentati. I punti sono molto allineati lungo la retta passante tra il I ed il III quartile, tuttavia sono presenti degli “outlier” che scostano dalla retta in corrispondenza soprattutto ai valori più grandi della variabile calcio.

In sintesi, dai grafici rappresentati, la distribuzione osservata del calcio sembra approssimare abbastanza bene la distribuzione normale.

L'applicazione del test di Shapiro-Wilk porta ad un valore della statistica test $W=0.9678$, il cui p-value è pari a 0.0118. I dati osservati inducono ad accettare l'ipotesi nulla che la variabile calcio sia distribuita in modo normale con un livello alpha pari a 0.01, mentre a rifiutare l'ipotesi nulla per livelli alpha più elevati.

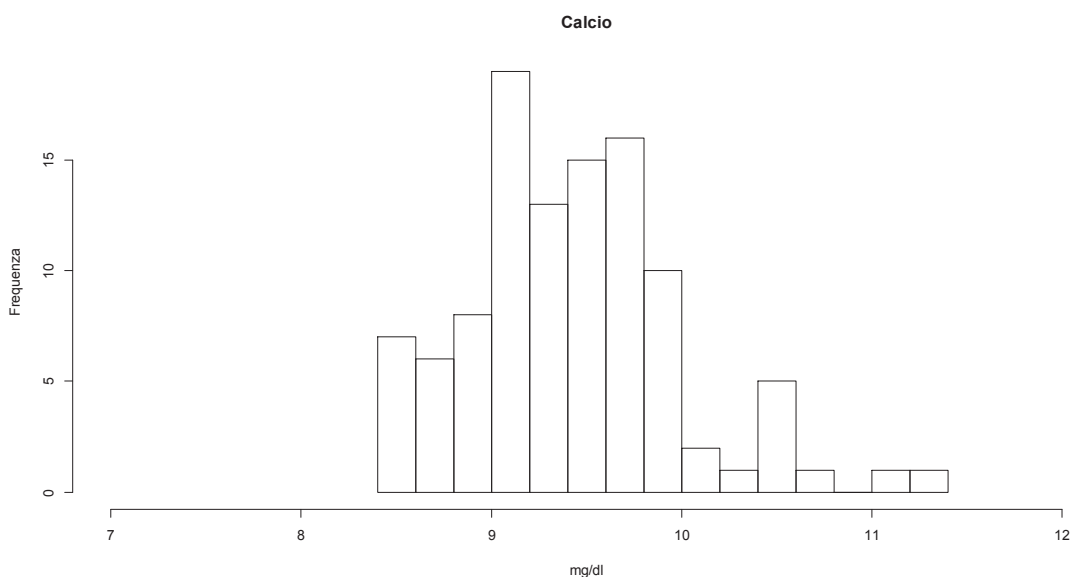


Figura 4.7.b – Calcemia dei pazienti prevalenti nel primo semestre 2012

Considerato che un range ottimale valori del calcio è compreso tra 8.5 mg/dl e 10.5 mg/dl si può notare che la maggior parte della popolazione sia all'interno di questo “range”. Solo 6 pazienti (pari al 5.7%) hanno calcemia inferiore o uguale al valore 8.5 mg/dl mentre 3 pazienti hanno calcemia superiore a 10.5 mg/dl.

4.2.2 Fosforemia

Nella seguente tabella (tab. 4.3) sono riportati i quantili e la media.

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.
1.650	4.180	4.700	4.859	5.470	11.200

Tabella 4.3 – Quantili e media della fosforemia

Per indagare la vicinanza della distribuzione del fosforo presente nel sangue alla normale, si sono utilizzate adeguate rappresentazioni grafiche quali istogramma della densità di frequenza, insieme ad una stima non parametrica della densità, il diagramma a scatola e il normal-probability-plot.

Le prime due rappresentazioni consentono di cogliere le eventuali asimmetrie e l'eventuale presenza di valori anomali causa di code della distribuzione più "pesanti" di quelle attese sotto l'ipotesi di normalità della distribuzione.

La terza rappresentazione pone invece a confronto i quantili della distribuzione osservata con quelli della normale standard.

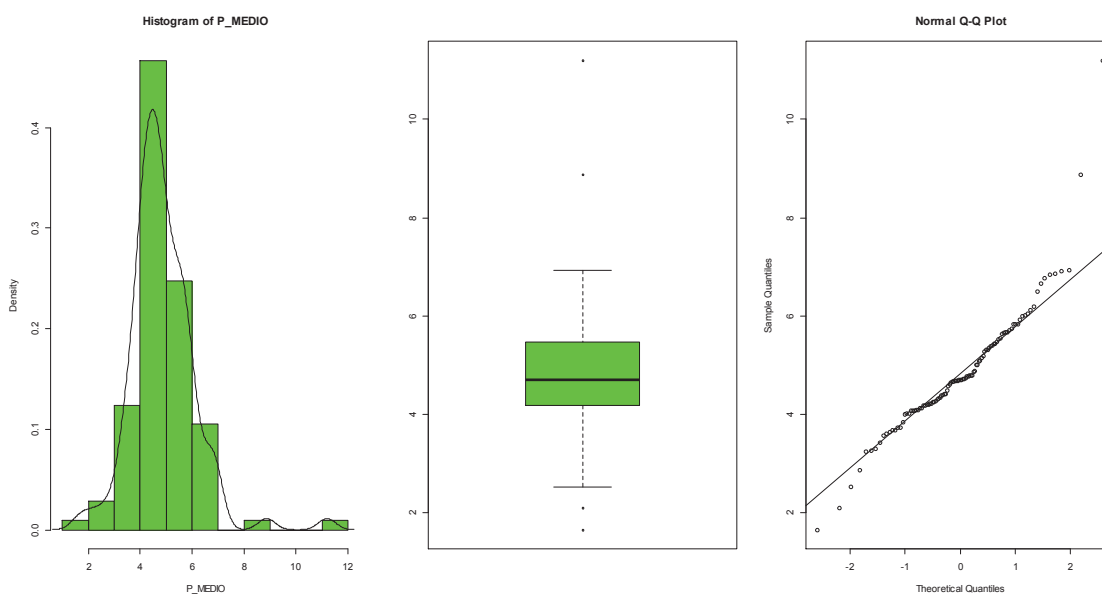


Figura 4.8.a - Distribuzione della fosforemia

Le prime due rappresentazione grafiche suggeriscono una leggera asimmetria positiva nella distribuzione osservata, oltre che la presenza di quattro valori anomali. Dalla terza rappresentazione si evince una sostanziale linearità tra la coppia di quantili rappresentati. I punti si mostrano allineati lungo la retta passante tra il I ed il III quartile e si evidenzia, rispetto a tale retta, qualche lieve curvatura in corrispondenza di valori agli estremi della variabile fosforo.

In sintesi, dai grafici rappresentati, la distribuzione osservata del fosforo non sembra approssimare abbastanza bene la distribuzione normale.

L'applicazione del test di Shapiro-Wilk porta ad un valore della statistica test $W=0.9061$, il cui p-value è pari praticamente a zero. I dati osservati

inducono a non accettare l'ipotesi nulla che la variabile fosforo sia distribuita in modo normale con qualsiasi livello alpha.

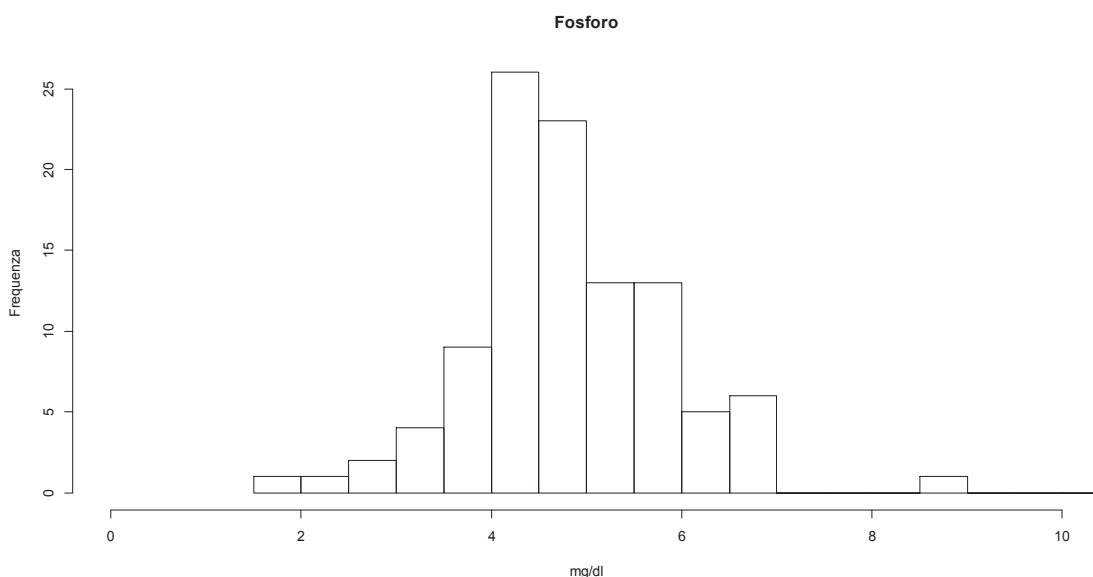


Figura 4.8.b - Fosforemia dei pazienti prevalenti nel primo semestre 2012

Considerato che un range ottimale valori del calcio è compreso tra 2.2 mg/dl e 4.2 mg/dl si può affermare che il controllo della fosforemia non è ottimale. Due pazienti presentano una fosforemia inferiori rispetto al limite inferiore e ben 75 pazienti (pari al 71,4% dei pazienti prevalenti) hanno valori superiori rispetto al range di normalità stabilito dal laboratorio di nefrologia dell'ospedale di Vicenza.

L'iperfosforemia è uno dei problemi più difficili da correggere in quanto l'aderenza alla prescrizione della terapia con chelanti del fosforo e alla dieta a ridotto contenuto di fosforo è in genere piuttosto bassa .

4.2.3 Paratormone

Nella seguente tabella (tab. 4.4) sono riportati i quantili e la media.

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	NA's
6	84.33	138.00	189.10	237.00	1450.00	1

Tabella 4.4 – Quantili e media del paratormone

Per indagare la vicinanza della distribuzione del paratormone presente nel sangue alla normale, si sono utilizzate adeguate rappresentazioni grafiche quali istogramma della densità di frequenza, insieme ad una stima non parametrica della densità, il diagramma a scatola e il normal-probability-plot.

Le prime due rappresentazioni consentono di cogliere le eventuali asimmetrie e l'eventuale presenza di valori anomali causa di code della distribuzione più "pesanti" di quelle attese sotto l'ipotesi di normalità della distribuzione.

La terza rappresentazione pone invece a confronto i quantili della distribuzione osservata con quelli della normale standard.

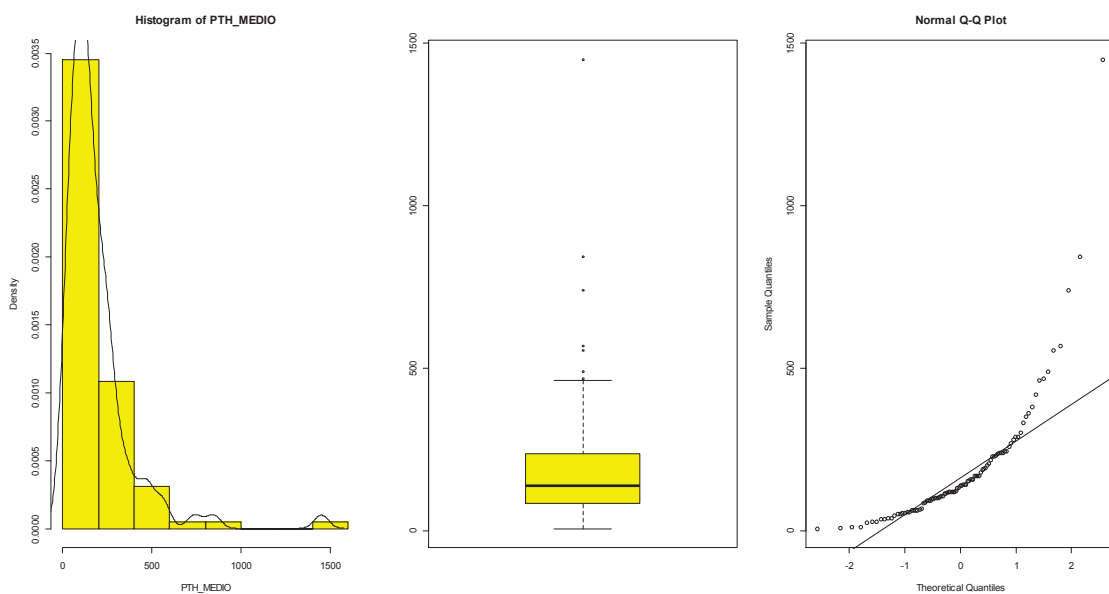


Figura 4.9.a - Distribuzione del paratormone

Le prime due rappresentazione grafiche indicano chiaramente la presenza di una asimmetria positiva nella distribuzione osservata, oltre che la presenza di tre valori anomali. Dalla terza rappresentazione si vede chiaramente che non è presente linearità tra la coppia di quantili rappresentati. I punti si mostrano allineati lungo la retta passante tra il I ed

il III quartile nella parte centrale, ma si notano chiaramente delle curvature rispetto alla retta nei valori presenti più esterni.

In sintesi, dai grafici rappresentati, la distribuzione osservata del paratormone non sembra approssimare la distribuzione normale.

L'applicazione del test di Shapiro-Wilk porta ad un valore della statistica test $W=0.8575$, il cui p-value è pari praticamente a zero. I dati osservati inducono a non accettare l'ipotesi nulla che la variabile paratormone sia distribuita in modo normale con qualsiasi livello alpha.

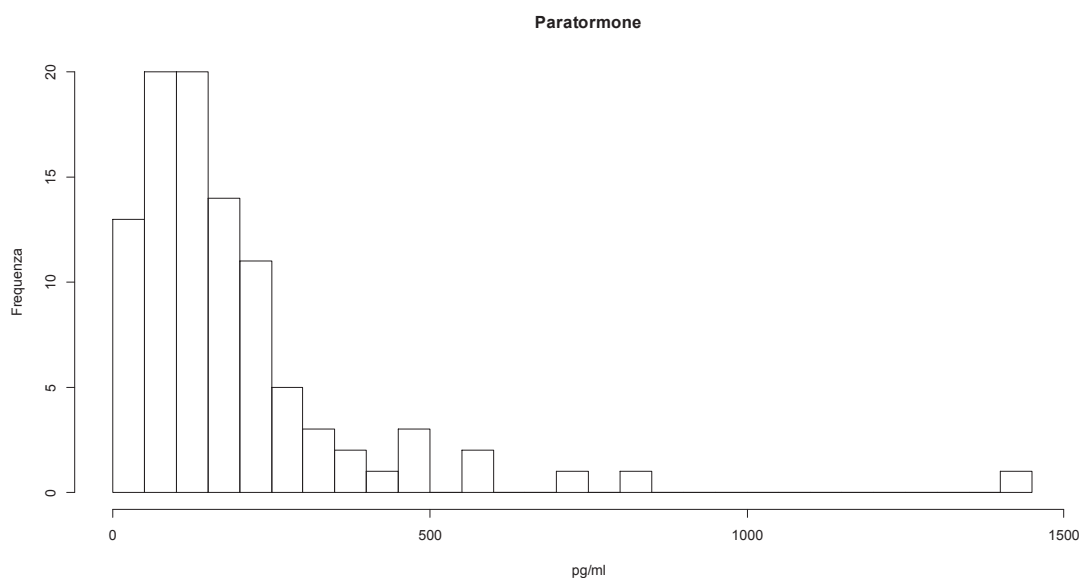


Figura 4.9.b – Paratormone dei pazienti prevalenti nel primo semestre 2012

Considerando un range ottimale valori del paratormone compresi tra 5 e 35 pg/ml, si nota in modo più che evidente, la presenza di pochi pazienti all'interno di questo range.

Solo otto pazienti hanno un valore ottimale di paratormone, mentre ben 89 pazienti (pari al 91,8% dei pazienti prevalenti) hanno valori superiori rispetto al range ottimale.

L'iperparatiroidismo secondario (valori di PTH elevati), è un dato molto frequente nei pazienti emodializzati e rappresenta un'alterazione del metabolismo minerale.

Gli elevati valori del paratormone dei pazienti analizzati, sono sostenuti in parte dall'iperfosforemia, in precedenza analizzata, e in parte dal fatto che, ad un certo punto della storia clinica, l'iperparatiroidismo diventa indipendente (iperparatiroidismo terziario).

4.2.4 Analisi

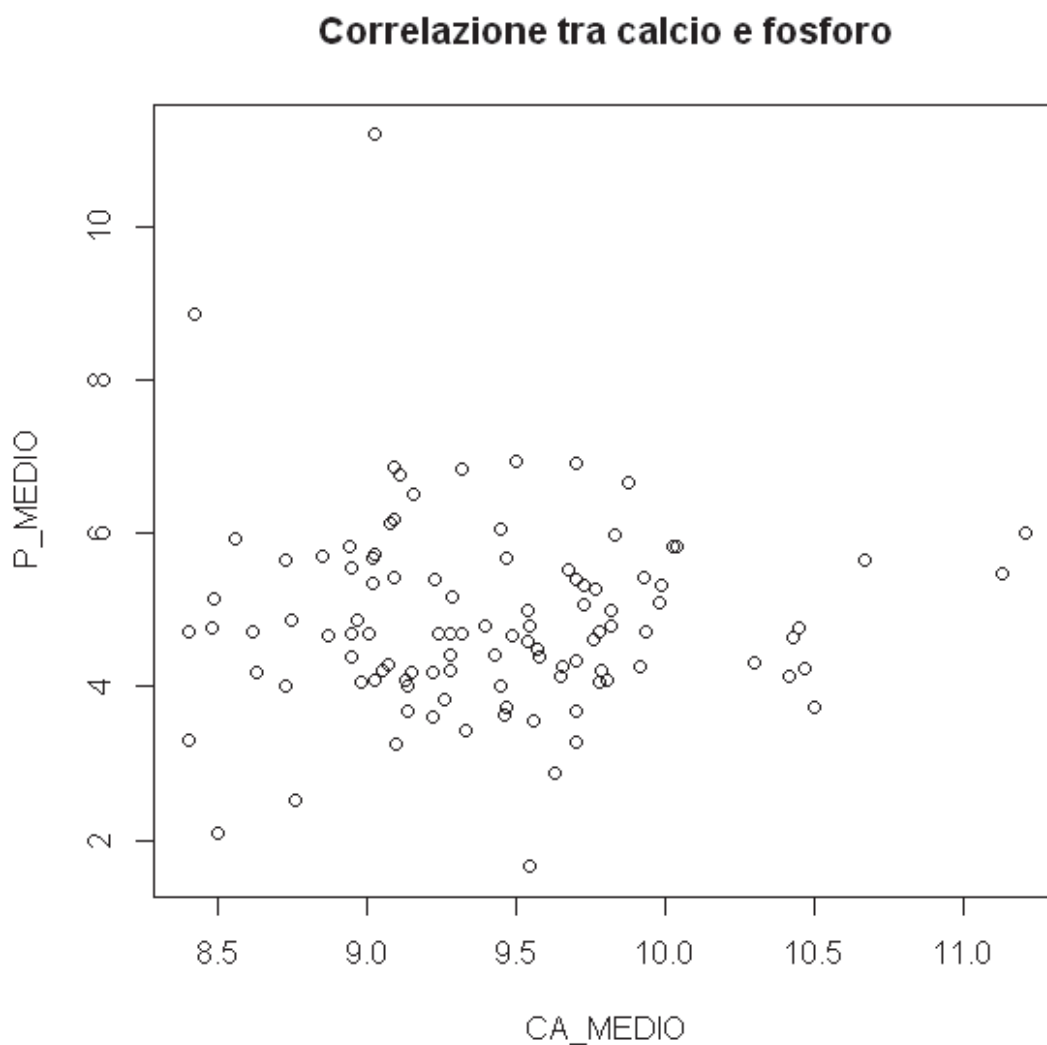


Figura 4.10 – Correlazione tra calcemia e fosforemia

Dalla Figura 4.10 si nota che non è presente nessuna correlazione tra calcio e fosforo; di seguito si prova a verificare se queste due variabili hanno qualche legame con il paratormone.

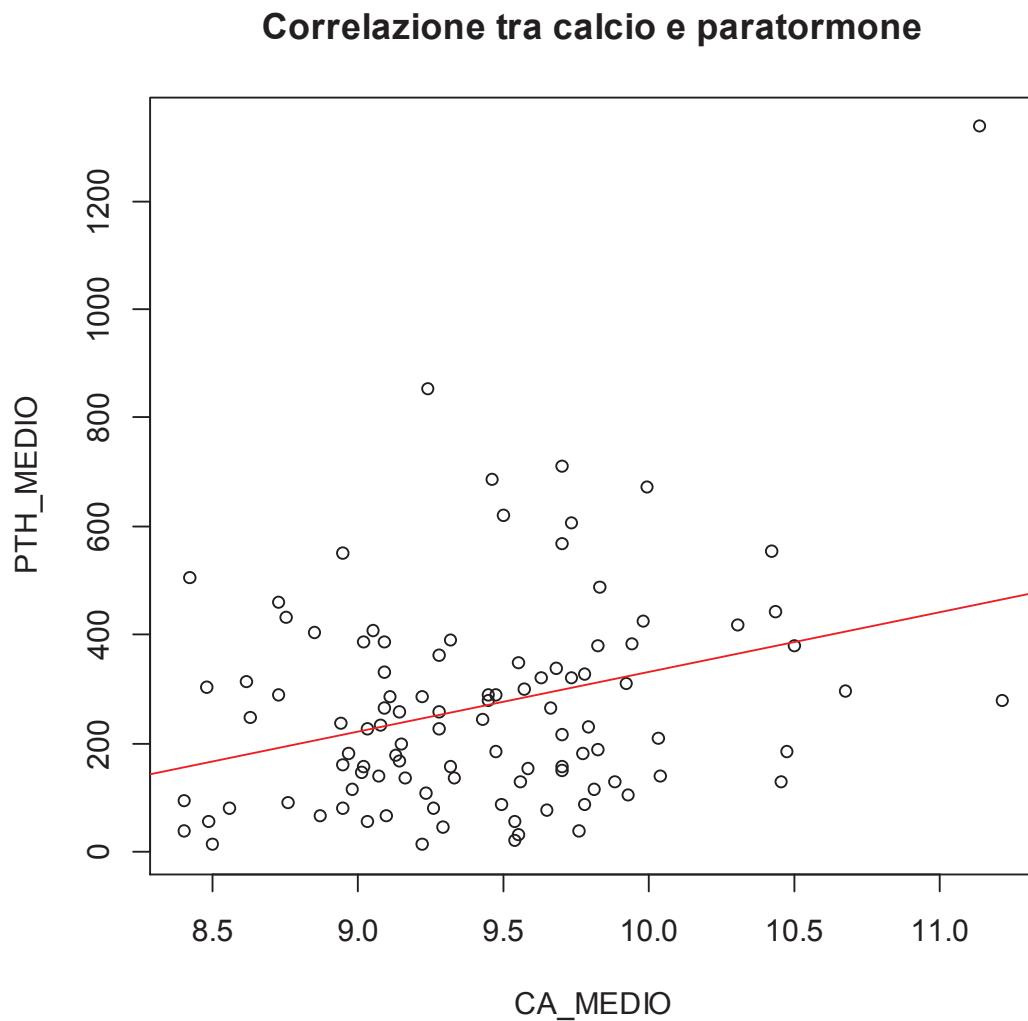


Figura 4.11 – Correlazione tra calcemia e paratormone

Si può notare dalla Figura 4.11 la presenza di una leggera correlazione positiva tra paratormone e calcio presenti nel sangue.

Correlazione tra fosforo e paratormone

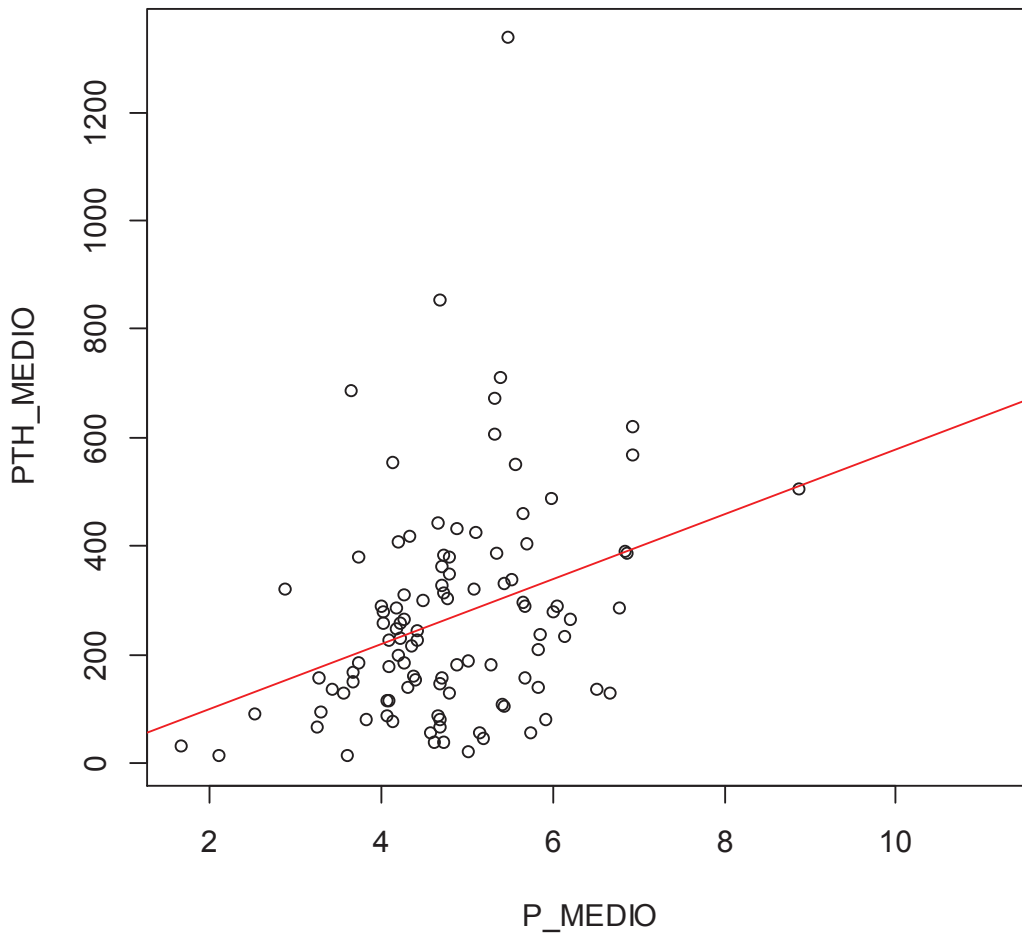


Figura 4.12 – Correlazione tra calcemia e paratormone

Dalla Figura 4.12, si può notare, anche in questo caso la presenza di una correlazione positiva tra paratormone e calcio presenti nel sangue.

Si può concludere sostenendo che nella popolazione emodialitica dell'ULSS n. 6 di Vicenza, le alterazioni biochimiche del metabolismo minerale (calcio, fosforo e paratormone) correlano in maniera lineare.

Il controllo del metabolismo minerale è effettivamente una delle sfide più importanti del nefrologo, dal momento che è stato dimostrato che non solo l'iperparatiroidismo, ma anche l'iperfosforemia influenzano la mortalità.

4.3 *Infiammazione e Nutrizione*

4.3.1 **Proteina C-reattiva**

Nella seguente tabella (tab. 4.5) sono riportati i quantili e la media.

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	NA's
0.0100	0.4625	1.3250	2.9700	3.4820	26.1000	3

Tabella 4.5 – Quantili e media della proteina C-Reattiva

Per indagare la vicinanza della distribuzione della Proteina C-reattiva (PCR) alla normale, si sono utilizzate adeguate rappresentazioni grafiche quali istogramma della densità di frequenza, insieme ad una stima non parametrica della densità, il diagramma a scatola e il normal-probability-plot.

Le prime due rappresentazioni consentono di cogliere le eventuali asimmetrie e l'eventuale presenza di valori anomali causa di code della distribuzione più "pesanti" di quelle attese sotto l'ipotesi di normalità della distribuzione.

La terza rappresentazione pone invece a confronto i quantili della distribuzione osservata con quelli della normale standard.

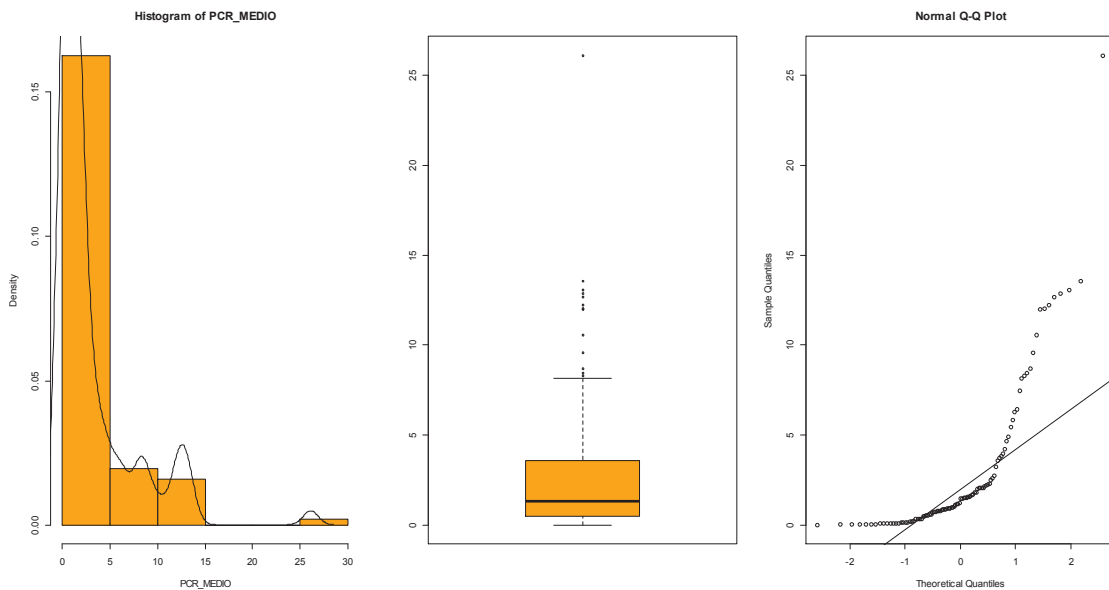


Figura 4.13.a - Distribuzione della Proteina C-Reattiva

Le prime due rappresentazione grafiche indicano chiaramente un'asimmetria positiva nella distribuzione osservata, oltre che la presenza di molti anomali. Dalla terza rappresentazione non si evince una linearità tra la coppia di quantili rappresentati. I punti non sono allineati lungo la retta passante tra il I ed il III quartile e si evidenziano, rispetto a tale retta, delle significative “curvature” in corrispondenza ai valori più piccoli e soprattutto più grandi della variabile PCR.

In sintesi la distribuzione osservata della PCR sembra non approssimare la distribuzione normale.

L'applicazione del test di Shapiro-Wilk porta ad un valore della statistica test $W=0.6782$, il cui p-value è pari a zero. I dati osservati indicano chiaramente di non accettare l'ipotesi nulla che la variabile PCR sia distribuita in modo normale. In questo caso, per analisi statistiche, sarebbe utile trasformare la variabile in scala logaritmica

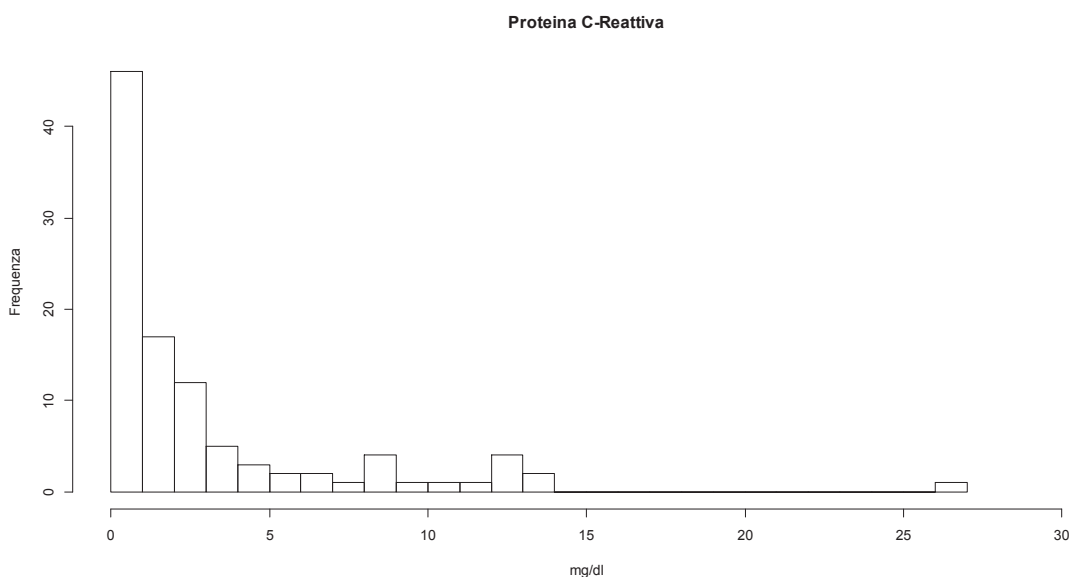


Figura 4.13.b – PCR dei pazienti prevalenti nel primo semestre 2012

Considerando un range ottimale valori di PCR devono essere minori di 0.5 mg/dl graficamente si può vedere che i valori sono tutti concentrati principalmente in valori bassi. Tuttavia è stata valutata la percentuale dei pazienti in trattamento nel primo semestre 2012 che erano fuori range (PCR > 0.5 mg/dl): su 105 pazienti, n° 75 (71.4 %) rientravano in questo gruppo, cioè la maggior parte.

Il paziente in trattamento emodialitico extracorporeo è in una condizione di “infiammazione cronica”, legata al contatto diretto del sangue con materiali quali le linee, il filtro e il liquido di dialisi. La tecnologia in questi anni si è adoperata per rendere sempre più biocompatibili i materiali usati per l’emodialisi.

4.3.2 Albumina

Nella seguente tabella (tab. 4.6) sono riportati i quantili e la media.

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	NA's
1.900	3.728	4.000	3.923	4.200	4.700	7

Tabella 4.6 – Quantili e media dell’albumina

Per indagare la vicinanza della distribuzione dell'albumina alla normale, si sono utilizzate adeguate rappresentazioni grafiche quali istogramma della densità di frequenza, insieme ad una stima non parametrica della densità, il diagramma a scatola e il normal-probability-plot.

Le prime due rappresentazioni consentono di cogliere le eventuali asimmetrie e l'eventuale presenza di valori anomali causa di code della distribuzione più "pesanti" di quelle attese sotto l'ipotesi di normalità della distribuzione.

La terza rappresentazione pone invece a confronto i quantili della distribuzione osservata con quelli della normale standard.

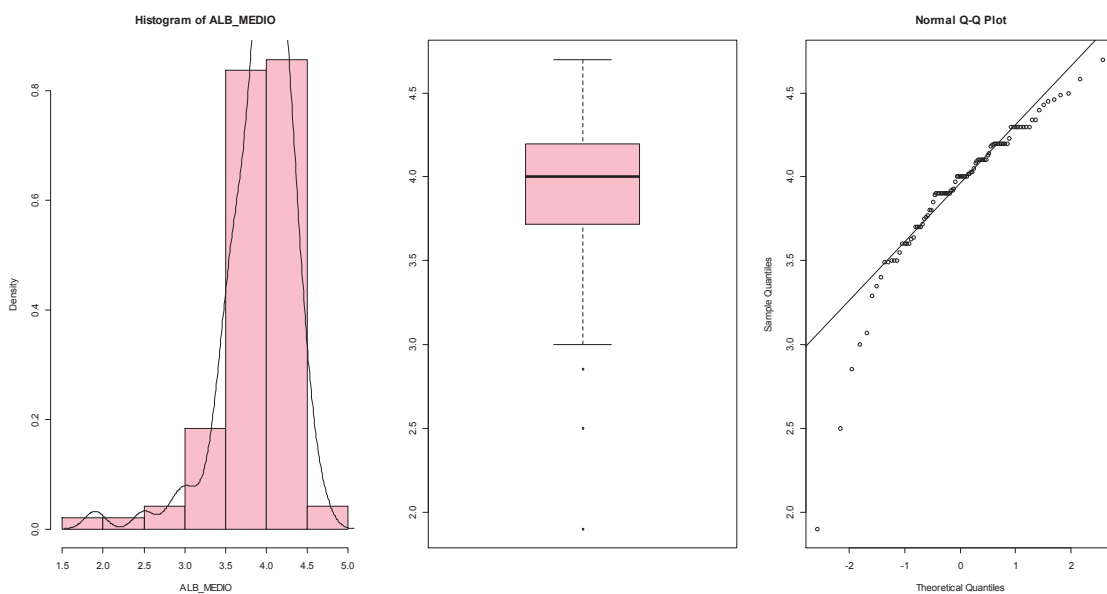


Figura 4.14.a - Distribuzione dell'albumina

Le prime due rappresentazione grafiche suggeriscono la presenza di una leggera un'asimmetria negativa nella distribuzione osservata, oltre che la presenza di qualche valore anomalo presente nei valori minimi. Dalla terza rappresentazione non si evince una linearità tra la coppia di quantili rappresentati. I punti non sono allineati lungo la retta passante tra il I ed il

III quartile e si evidenziano, rispetto a tale retta, delle significative “curvature” in corrispondenza ai valori più piccoli della variabile albumina. In sintesi la distribuzione osservata della albumina sembra non approssimare la distribuzione normale.

L'applicazione del test di Shapiro-Wilk porta ad un valore della statistica test $W=0.8834$, il cui p-value è pari a zero. I dati osservati indicano chiaramente di non accettare l'ipotesi nulla che la variabile albumina sia distribuita in modo normale.

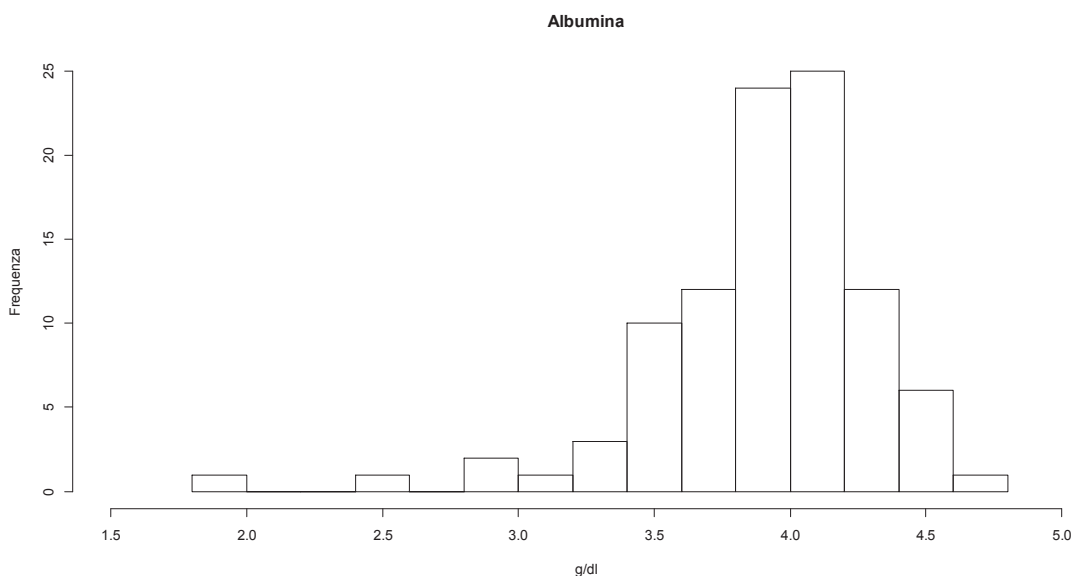


Figura 4.14.b – Albumina dei pazienti prevalenti nel primo semestre 2012

Considerato che i valori ottimali dell'albumina sono valori compresi tra 3 e 5 g/dl, si può affermare che solo 4 pazienti su 97 ad avere l'albumina inferiore di 3 mg/dl e nessuno supera i 5 mg/dl. Questo significa che praticamente tutta la popolazione ha una quantità di albumina nel sangue nel range di adeguatezza. Una considerazione a questo proposito è che nonostante i pazienti i pazienti siano molto anziani, e che quindi possano essere facilmente denutriti, in realtà mediamente sono normonutriti.

Secondo il DOPPS la percentuale di dializzati con Albumina inferiore a 4 gr/dl è il 62,5%. Nel centro di emodialisi vicentino, 46 pazienti (43,8%) hanno avuto nel corso dell'anno un valore di albumina < 4 mg/dl.

4.3.3 Analisi

La correlazione lineare analizza la forza dell'associazione tra due variabili continue e fornisce una stima di quanto la variabilità dell'una è spiegata dalla variabilità dell'altra. Si vuole verificare i legami tra le variabili albumina, PRC ed emoglobina.

Correlazione tra emoglobina e Proteina C-Reattiva

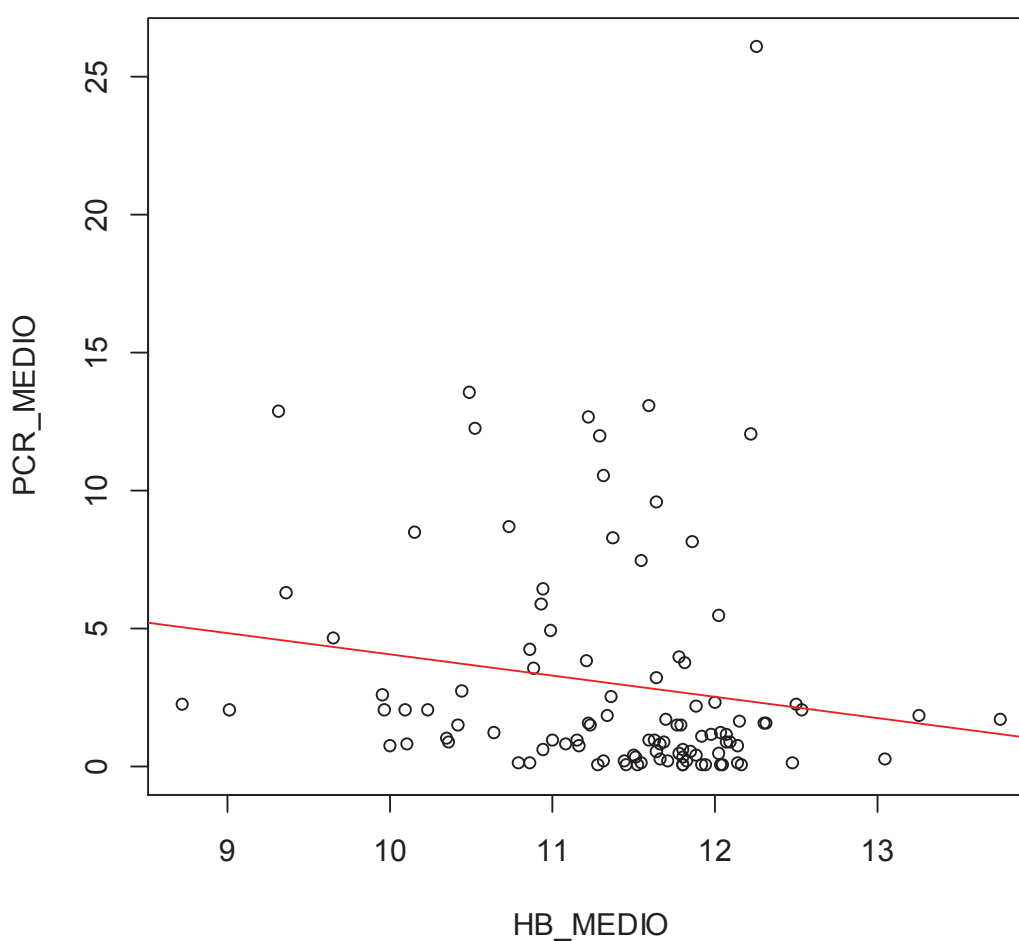


Figura 4.15 – Correlazione tra emoglobina e Proteina C-Reattiva

Nella Figura 4.15, si nota che c'è una correlazione negativa tra valore dell'emoglobina e PCR, il che ci può suggerire una piccola relazione tra variabili e quindi il legame tra infiammazione prodotta dalla dialisi e produzione di emoglobina.

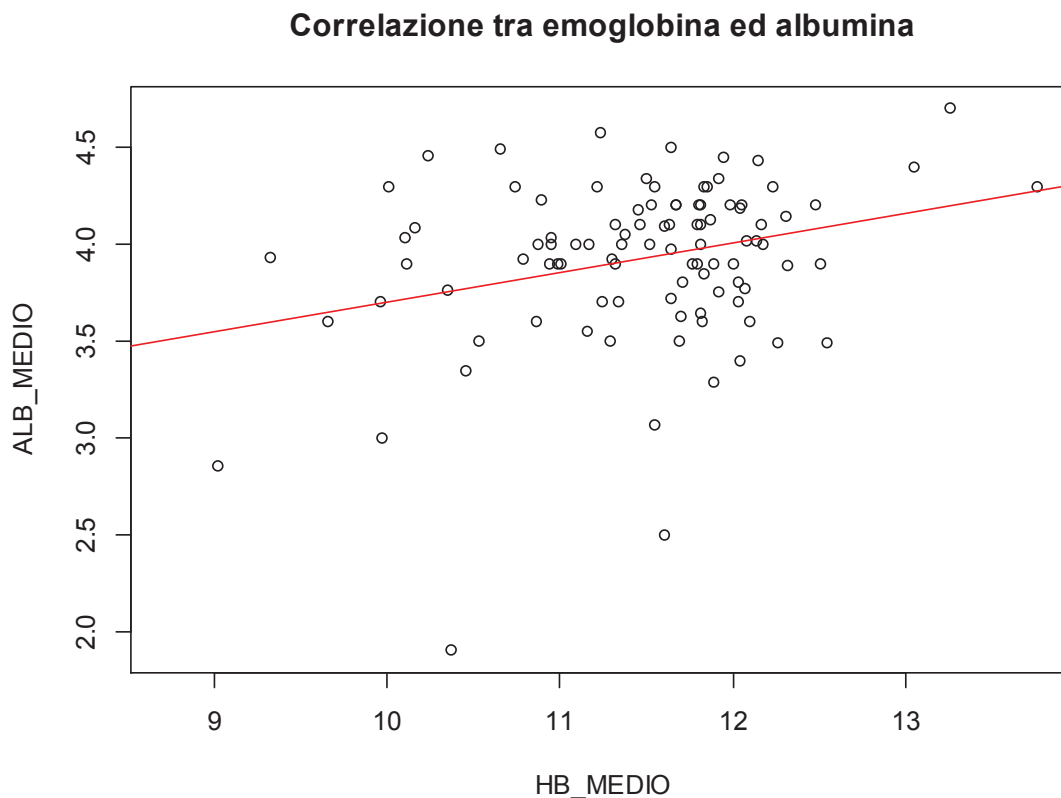


Figura 4.16 – Correlazione tra emoglobina e albumina

Come si può notare dalla Figura 4.16, è presente una leggera correlazione positiva tra emoglobina ed albumina, cioè tra produzione di emoglobina e produzione di proteine da parte dell'alimentazione.

La presenza di alti valori di albumina indica un buono stato nutrizionale e potrebbe influire sulla produzione di sangue.

Correlazione tra Proteina C-Reattiva ed Albumina

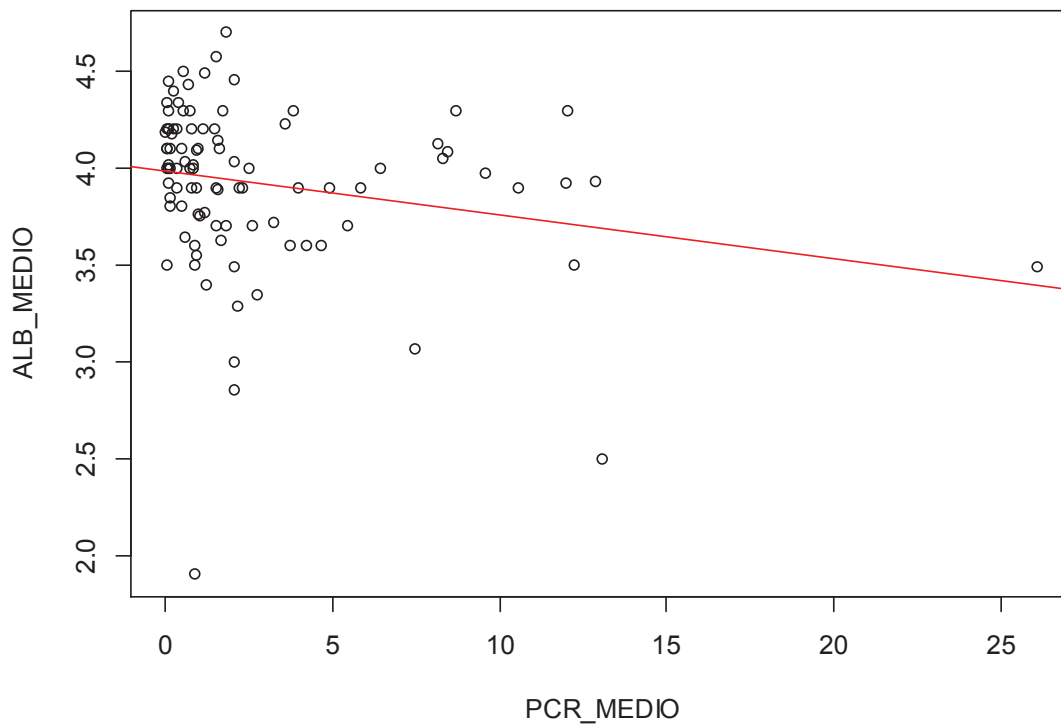


Figura 4.17 – Correlazione tra albumina e Proteina C-Reattiva

In questo caso è presente una leggera correlazione negativa, come si evince nella Figura 4.17, tra proteina c-reattiva ed albumina. L'albumina indica lo stato nutrizionale del paziente, mentre la proteina c-reattiva o PC-R indica una condizione di infezione o infiammazione. Questa correlazione dimostra che in presenza di uno stato infettivo, il paziente di alimenta meno, ed è quindi più facilmente denutrito.

4.4 KTV

La determinazione dell'efficienza dialitica mediante Kt/V viene espressa come eKt/V cioè mediante il controllo dopo equilibratura ed i calcoli vengono effettuati seguendo la formula di Daugirdas.

Il Kt/V è un indice universalmente riconosciuto e viene controllato durante ciascun trattamento, permettendo pertanto di modificare anche in corso di dialisi il trattamento stesso qualora risultasse troppo basso.

Nella seguente tabella (tab. 4.7) sono riportati i quantili e la media.

Min.	1st Qu.	Median	Mean	3rd Qu.	Max.	NA's
0.220	0.940	1.145	1.163	1.332	2.330	1

Tabella 4.7 – Quantili e media dell'albumina

È presente un dato mancante, il che è strano considerato che le misurazioni vengono registrate in modo automatico nel database del sistema SINED.

Controllando il paziente con il Kt/V mancante, si scopre che ha fatto solo 4 dialisi nel 2012 di cui una mentre è stato ricoverato e che il paziente non è più in carico perché è deceduto.

Per indagare la vicinanza della distribuzione del Kt/V alla normale, si sono utilizzate adeguate rappresentazioni grafiche quali istogramma della densità di frequenza, insieme ad una stima non parametrica della densità, il diagramma a scatola e il normal-probability-plot.

Le prime due rappresentazioni consentono di cogliere le eventuali asimmetrie e l'eventuale presenza di valori anomali causa di code della distribuzione più "pesanti" di quelle attese sotto l'ipotesi di normalità della distribuzione.

La terza rappresentazione pone invece a confronto i quantili della distribuzione osservata con quelli della normale standard.

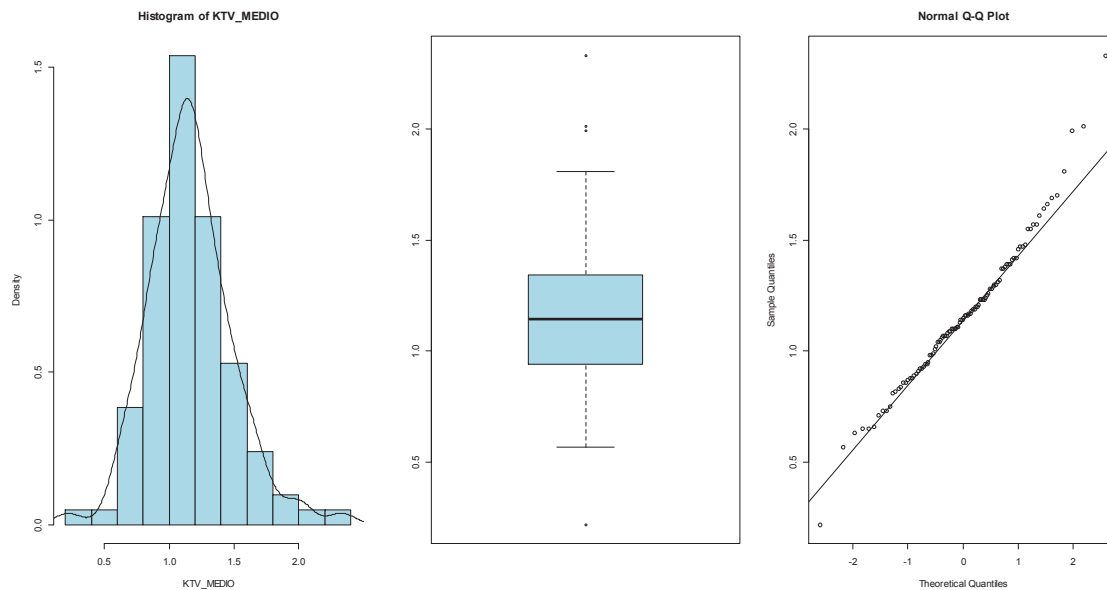


Figura 4.18.a - Distribuzione del KT/V

Le prime due rappresentazione grafiche indicano una leggera asimmetria positiva nella distribuzione osservata e la presenza di quattro valori anomali. Dalla terza rappresentazione si evince una sostanziale linearità tra la coppia di quantili rappresentati. I punti sono allineati lungo la retta passante tra il I ed il III quartile tuttavia nella parte più alta del grafico, in corrispondenza ai valori più grandi sono presenti dei valori che discostano da tale retta.

In sintesi la distribuzione osservata del KT/V sembra approssimare abbastanza bene la distribuzione normale.

L'applicazione del test di Shapiro-Wilk porta ad un valore della statistica test $W=0.976$, il cui p-value è pari a 0.0525. I dati osservati suggeriscono, con un livello alpha pari a 0.05, di accettare l'ipotesi nulla che la variabile KT/V sia distribuita in modo normale.

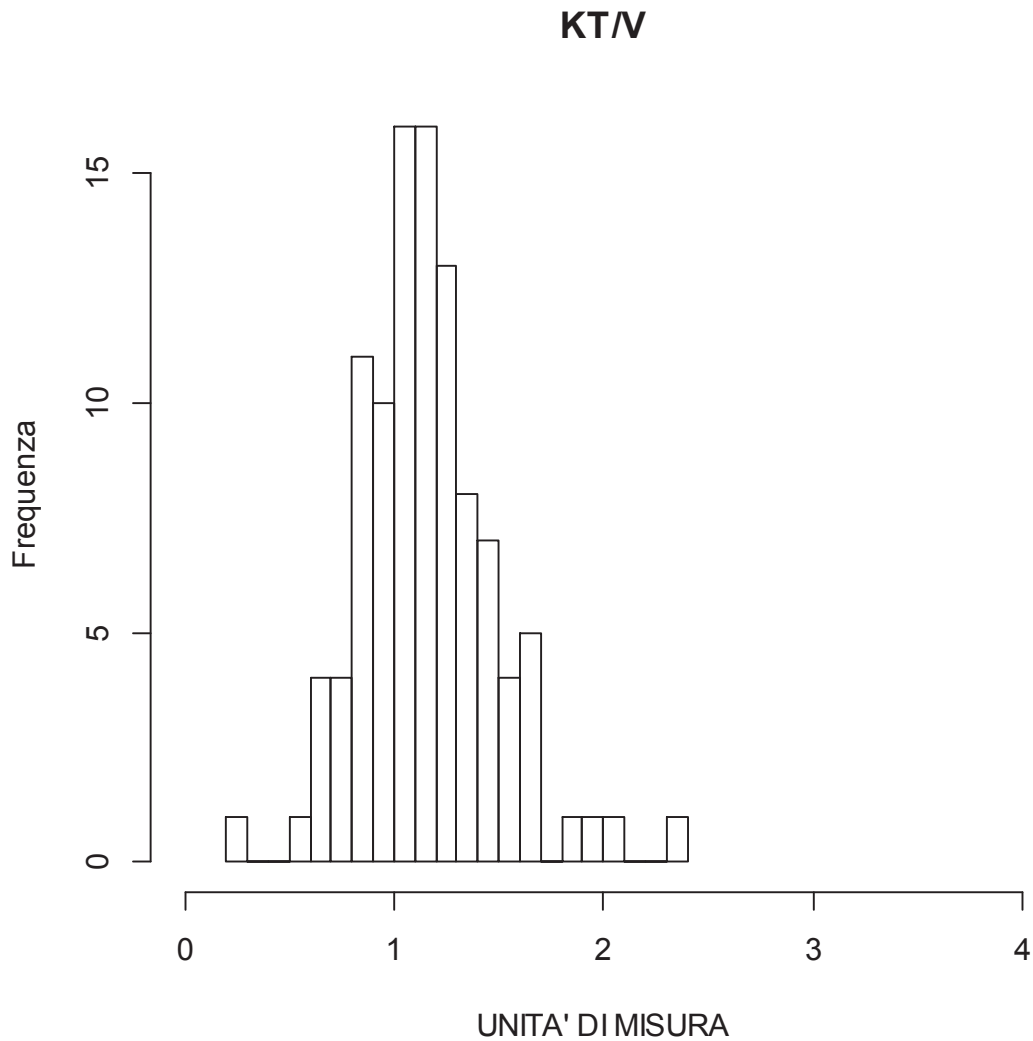


Figura 4.18.b – KT/V dei pazienti prevalenti nel primo semestre 2012

Considerando un range ottimale valori del KT/V superiori al valore soglia di 1,2 si può vedere come la mediana della popolazione sia leggermente inferiore al range. È stata valutata la percentuale dei pazienti in trattamento nel primo semestre 2012 che erano fuori range in negativo ($KT/V < 1.2$): su 104 pazienti, n° 61 (58,7%) rientravano in questo gruppo, di questi ben 31 pazienti (29,8%) hanno il KT/V inferiore a 1. Secondo il DOPPS il 35% dei pazienti italiani mostra un KT/V inferiore a 1,2.

Verosimilmente questa alta percentuale è legata al fatto che i numerosi pazienti anziani dializzati presentano problematiche tali per cui non può essere condotta una seduta dialitica adeguata (ipotensione, intolleranza a trattamenti dialitici di lunga durata, cateteri venosi centrali come accesso dialitico, fistole o protesi mal funzionanti).

CAPITOLO 5

Modello Statistico

La correlazione lineare, analizza la forza dell'associazione tra due variabili e fornisce una stima di quanto la variabilità dell'una è spiegata dalla variabilità dell'altra. La regressione lineare descrive, invece, la dipendenza lineare della variabile dipendente da una o più variabili indipendenti.

In particolare, nel presente contesto, si analizza l'effetto del farmaco contenente eritropoietina con il valore dell'emoglobina nel sangue.

Si ha a disposizione, per ciascun paziente prevalente in data 30.06.2012, il valore medio semestrale dell'emoglobina, la quantità di farmaco somministrato mensilmente, il numero di somministrazioni e il tipo di farmaco.

5.1 La regressione lineare semplice

È stata creata la variabile EPO_MEDIO sommando tutte le dosi di farmaco somministrate e dividendo tale valore per il numero di somministrazioni, in questo modo è possibile analizzare l'emoglobina media del paziente con la quantità di farmaco medio somministrato; quindi anche i pazienti incidenti e pazienti che hanno sospeso e poi ripreso la cura con eritropoietina hanno il loro valore EPO_MEDIO.

L'EPO, come analizzato precedentemente, contribuisce ad aumentare l'emoglobina presente nel sangue. Si nota nei pazienti che hanno avuto in media valori di emoglobina nella norma (maggiore di 11 g/dl), un consumo minore di EPO rispetto a quelli che mediamente hanno avuto valori più bassi di emoglobina. Questo è sensato perché i pazienti che hanno valori di

emoglobina dentro il “range” stabilito dai medici, avranno dosi medie di eritropoietina somministrate minori rispetto agli anemici più gravi.

Per spiegare la relazione tra dose media di farmaco e livello di emoglobina, si assume che y_1, \dots, y_{92} siano realizzazioni di variabili casuali dove:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon_i$$

Con ε_i variabili casuali $N(0, \sigma^2)$ indipendenti, $i = 1, \dots, 92$,

$E(y_i)$ è la media (cioè il valore predetto) della variabile dipendente Y_i

β_0 è l’intercetta, β_1 è il coefficiente di regressione e x_i è un determinato valore della variabile indipendente. L’intercetta β_0 è il valore teorico che assume la Y_i quando x_i è uguale a 0. Il coefficiente di regressione β_1 indica di quanto aumenta in media la variabile dipendente Y_i per ogni incremento unitario della variabile indipendente x_i . In termini geometrici, il coefficiente di regressione è la tangente dell’angolo che la retta di regressione forma con l’asse delle X.

Il seguente output di R fornisce una sintesi della stima del modello lineare.

```
Call:
lm(formula = EPO_MEDIO ~ HB_MEDIO)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-4245.5 -1254.5  -235.7  1032.4  4684.2

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  26060.1     2873.7    9.068 2.71e-14 ***
HB_MEDIO     -1822.9      250.6   -7.274 1.31e-10 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1855 on 89 degrees of freedom
(1 observation deleted due to missingness)
Multiple R-squared:  0.3728,    Adjusted R-squared:  0.3658
F-statistic: 52.91 on 1 and 89 DF,  p-value: 1.306e-10
```

Figura 5.1 – Regressione lineare semplice

Regressione Dose media di eritropoietina ed Emoglobina

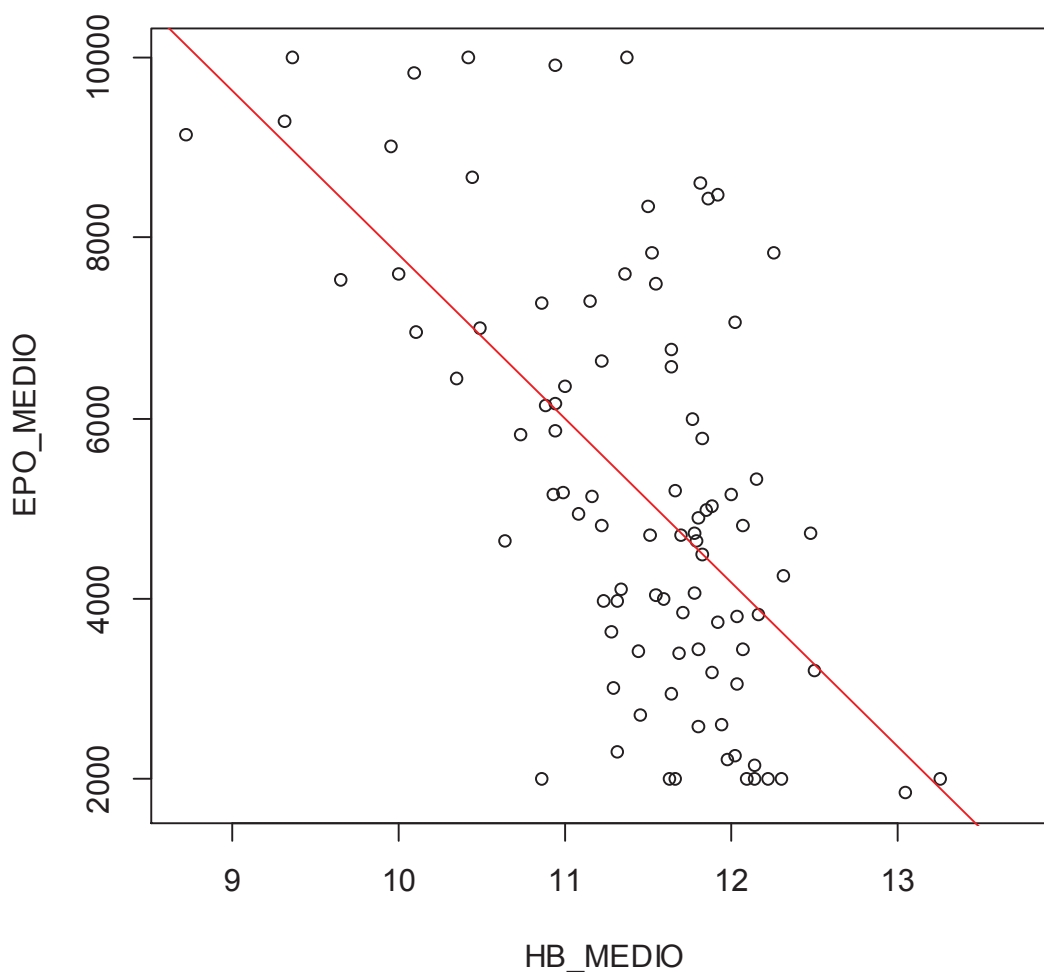


Figura 5.2 – Regressione lineare

Il metodo utilizzato per stimare l'intercetta e il coefficiente di regressione è il metodo dei minimi quadrati che coincide con la stima di massima verosimiglianza, nel caso si ipotizzi la normalità degli errori (si veda Piccolo, 2004 e Pace e Salvan, 2001).

Si può notare dell'output di R, che le stime dei coefficienti sono statisticamente diverse da zero (alpha osservato vicino allo zero). Il livello di significatività osservato della statistica F, indica una forte evidenza contro l'ipotesi nulla che tutti i coefficienti di regressione tranne l'intercetta siano nulli.

Un coefficiente di regressione di -1.822,9 indica che, a un aumento di un g/dl di emoglobina, corrisponde una diminuzione media di 1.822,9 unità di farmaco EPO. Un coefficiente di regressione negativo indica l'esistenza di una relazione decrescente tra variabile indipendente e variabile dipendente. Il valore dell'intercetta (26.060) corrisponde al valore teorico di unità di farmaco da somministrare in presenza di emoglobina pari a zero. L'intercetta è utile perché può essere utilizzata, insieme al coefficiente di regressione, per predire ad ogni somministrazione il numero di unità di farmaco per un dato paziente del quale si conosce i livelli di emoglobina. Per esempio, il valore stimato della dose di EPO per un paziente prevalente in emodialisi con emoglobina pari a 10 g/dl può essere facilmente calcolato con l'equazione:

$$\text{EPO} = 26.060,1 - 1.822,9 * 10$$

Pertanto, utilizzando la retta di regressione costruita in 92 pazienti in emodialisi, è possibile predire un valore della dose di EPO pari a 7.831 unità di farmaco per un paziente di cui è nota l'emoglobina. Per tale paziente, il residuo è calcolato come differenza tra il valore osservato di HB e quello stimato dalla retta di regressione.

5.1.1 Analisi dei residui

L'analisi dei residui è fondamentale per la verifica degli assunti sottostanti all'uso della regressione lineare:

- 1) ad ogni valore della variabile indipendente (asse X) deve corrispondere un set di valori normalmente distribuiti della variabile dipendente (asse delle Y);
- 2) la deviazione standard di questo set di valori deve essere identica per ogni valore della variabile indipendente;
- 3) il rapporto tra le due variabili considerate deve essere di tipo lineare.

Se si verificano tutte queste ipotesi, i residui avranno una distribuzione normale.

Un grafico utile per verificare la linearità della relazione, l'omoschedasticità degli errori e l'indipendenza degli errori è il diagramma a dispersione dei residui standardizzati verso predizioni. Come si può vedere nella Figura 5.3, si nota una maggiore concentrazione e variabilità a dei residui per i valori predetti centrali, il che indica che la varianza non è costante, ossia che i residui non sono omoschedastici.

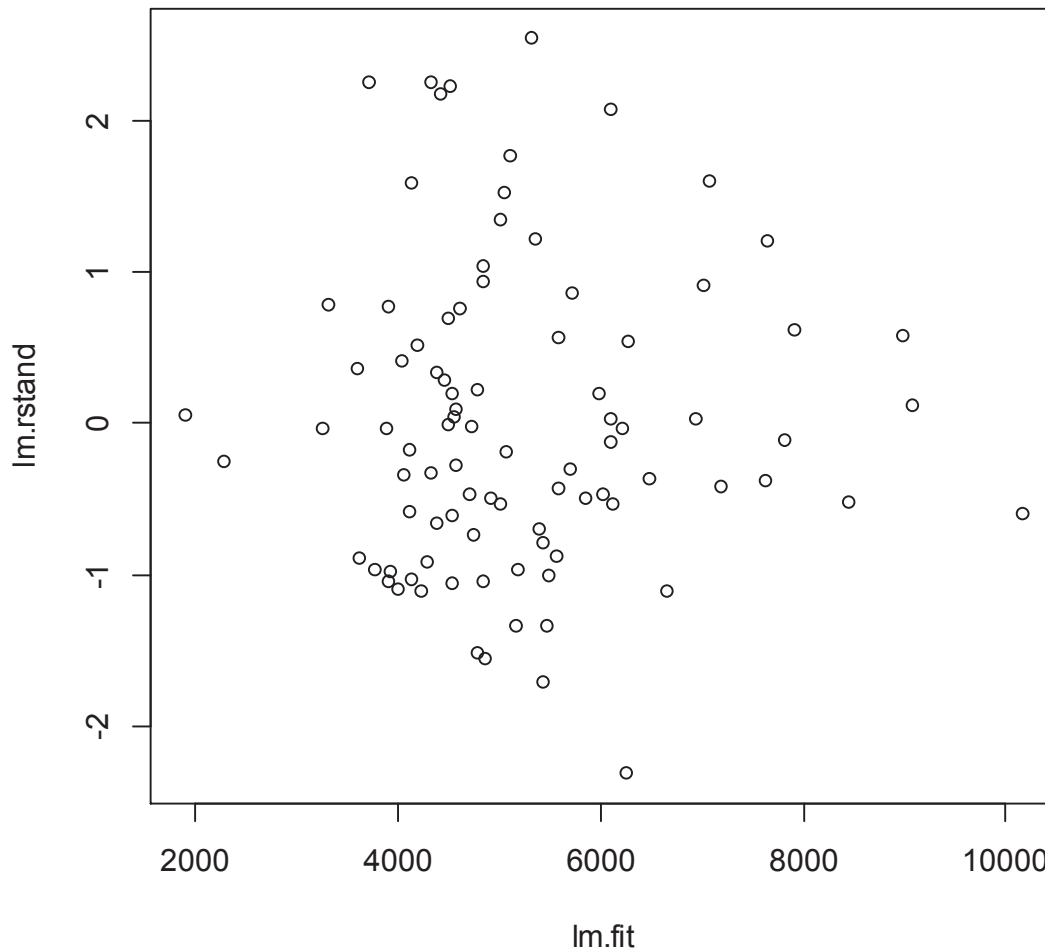


Figura 5.3 – Analisi residui standardizzati con valori predetti

La Figura 5.4 riporta il diagramma di dispersione dei valori osservati rispetto alle predizioni (\hat{y}_i, y_i). Si nota che in presenza per piccole dosi di farmaco, il modello sottostima il valore previsto; mentre in presenza di grandi dosi di farmaco, il modello sottostima il valore previsto.

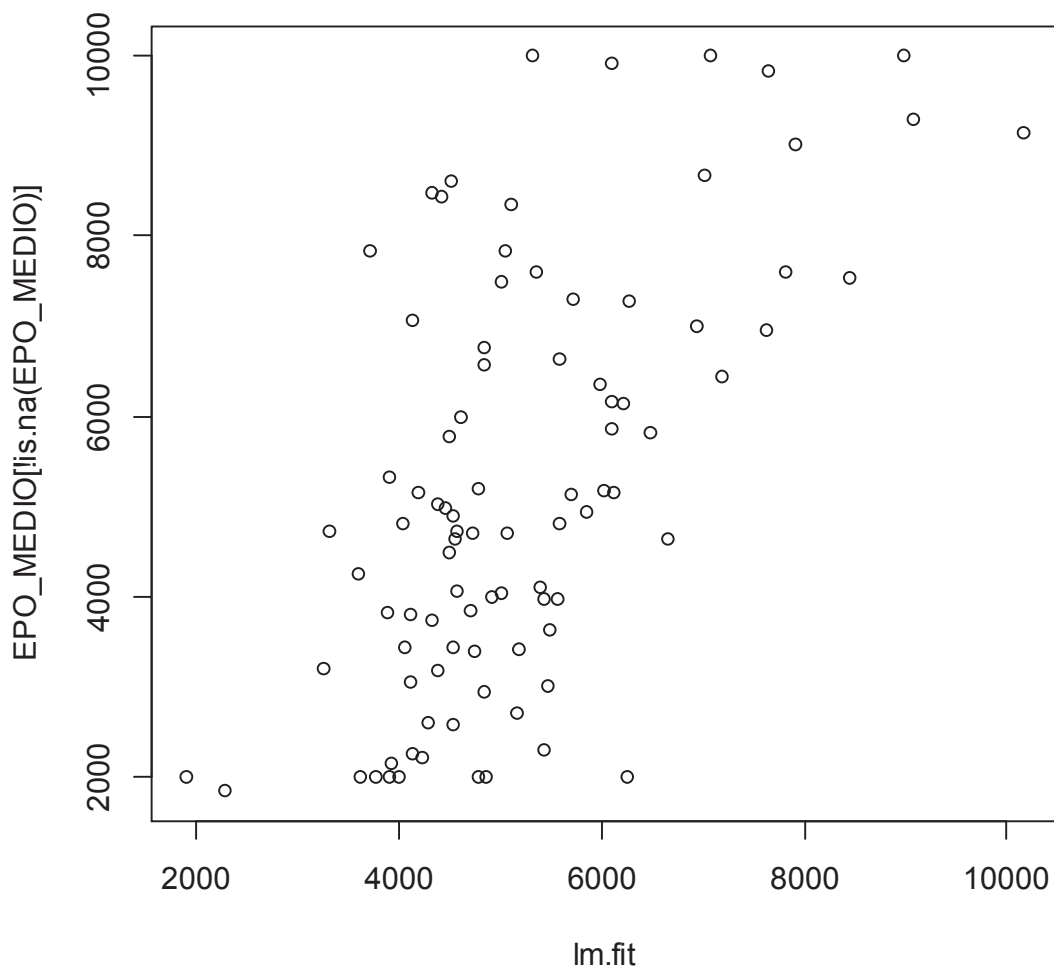


Figura 5.4 – Analisi osservazioni con valori predetti

Si analizzano i grafici in Figura 5.5, per esplorare la normalità dei residui standardizzati.

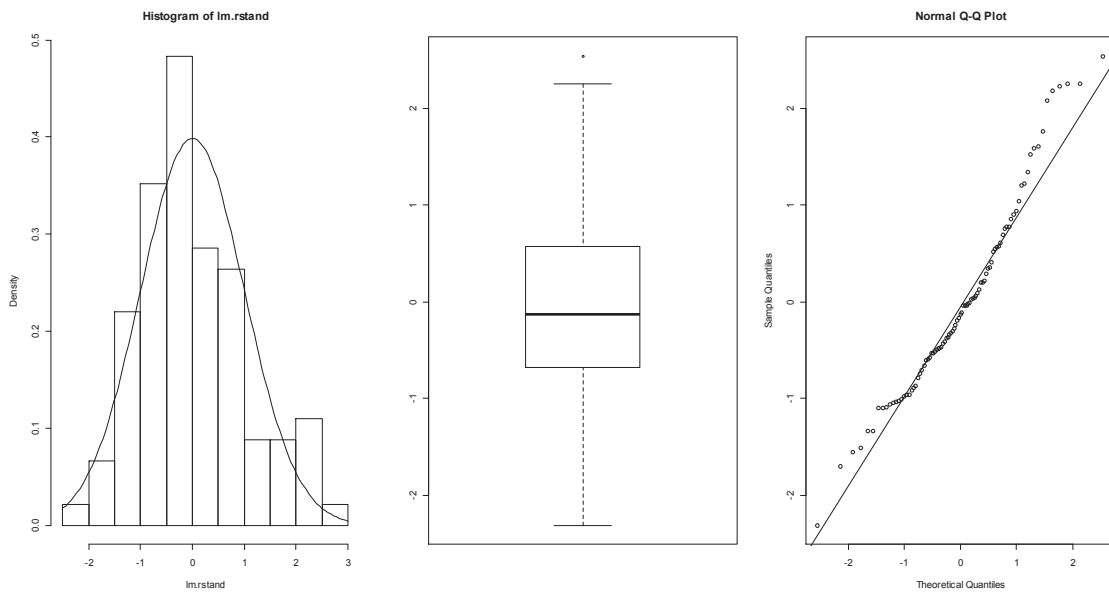


Figura 5.5 – Analisi normalità dei residui

In questo caso, i residui sono approssimativamente normali, il che implica che gli assunti sottostanti all'uso della regressione lineare sono soddisfatti. Complessivamente, quindi, la normalità appare abbastanza soddisfacente, seppure il diagramma quantile-quantile evidenzia sulle code, in particolare quella destra, alcune deviazioni dei residui osservati rispetto al comportamento atteso.

Concludendo, il modello ha un R^2 molto basso e non interpola i dati abbastanza bene; esso risulta peraltro un po' carente per quanto riguarda la omoschedasticità del termine di errore. Resta molta variabilità della Y non spiegata dal modello.

5.2 La regressione lineare multipla

Precedentemente, si è provato a spiegare la relazione tra dose media di farmaco e livello di emoglobina, tramite un modello di regressione lineare semplice, assumendo che y_1, \dots, y_{92} siano realizzazioni di variabili casuali dove:

$$y_i = \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon_i$$

Con ε_i variabili casuali $N(0, \sigma^2)$ indipendenti, $i = 1, \dots, 92$

Il coefficiente di determinazione R^2 (Multiple R-Squared: 0.3728) indica che il 37% della variabilità totale è spiegata dalla relazione lineare tra dose media di farmaco e livello di emoglobina.

Tuttavia, l'analisi grafica dei residui (Figura 5.6) mostra chiaramente che il modello lineare semplice non coglie appieno la dipendenza della variabile risposta dalla variabile esplicativa, in quanto i residui non sono omoschedastici mentre il diagramma quantile-quantile dei residui standardizzati indica uno scostamento dalla normalità suggerendo una possibile asimmetria nella distribuzione degli errori.

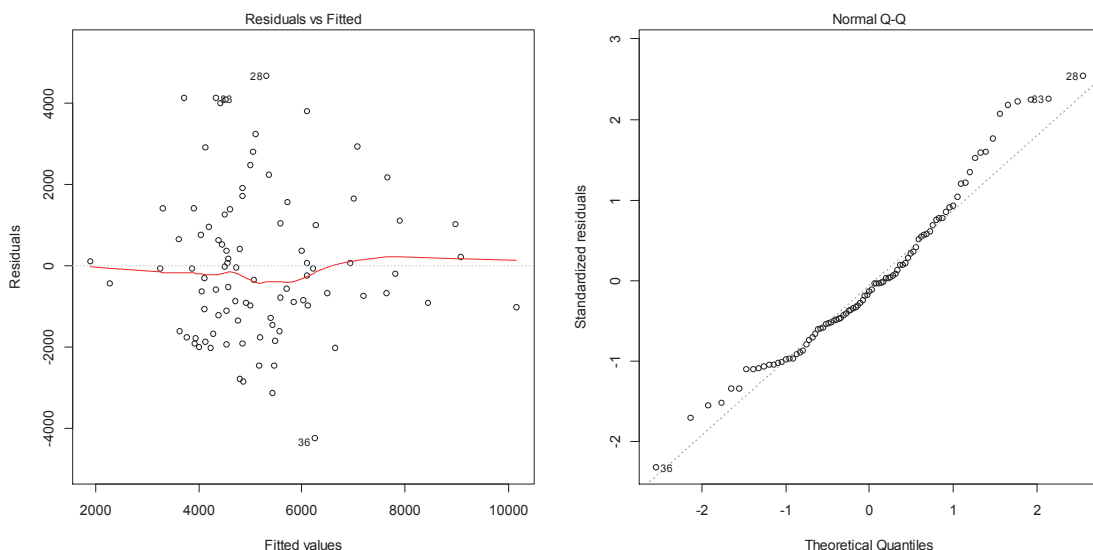


Figura 5.6 – Analisi omoschedasticità dei residui

L'analisi dei residui non appare del tutto soddisfacente, nonostante la significatività del coefficiente angolare. Si prova a migliorare il modello introducendo il tipo di Farmaco e il valore della PRC presente nel sangue.

In questo modo si passa da un modello di regressione lineare semplice ad modello di regressione lineare multipla di tipo polinomiale.

La regressione lineare multipla permette di stimare l'effetto di una determinata variabile indipendente (per esempio, x_1) su livelli di una

specifica variabile dipendente (Y), controllando per l'effetto confondente di altri fattori, o covariate (per esempio, x_2, x_3, \dots, x_k). In termini generali, la regressione lineare multipla ha un'equazione del tipo:

$$Y_i = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k + \varepsilon_i$$

Con ε_i variabili casuali $N(0, \sigma^2)$ indipendenti, $i = 1, \dots, 85$

Di seguito si riporta l'output del modello stimato.

```
Call:
lm(formula = EPO_MEDIO ~ HB_MEDIO + PCR_MEDIO + GIUGNO_TIPO)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-3912.3 -1317.8  -298.6   1159.6  4385.6

Coefficients:
                Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)      24371.88    3029.89   8.044 6.64e-12 ***
HB_MEDIO         -1721.35     268.00  -6.423 8.89e-09 ***
PCR_MEDIO          116.90      48.21   2.425  0.0176 *
GIUGNO_TIPOEPREX   237.47     487.62   0.487  0.6276
GIUGNO_TIPONEORECORMON 2377.05    1139.47   2.086  0.0402 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1808 on 80 degrees of freedom
(7 observations deleted due to missingness)
Multiple R-squared:  0.4216,    Adjusted R-squared:  0.3927
F-statistic: 14.58 on 4 and 80 DF,  p-value: 5.518e-09
```

Figura 5.7 – Regressione lineare multipla

In questo caso, si nota che l'intercetta ed i coefficienti relativi alle variabili HB_MEDIO e PCR_MEDIO risultano significativamente diverso da zero. Il tipo di farmaco, espresso dalla variabile factor GIUGNO_TIPO, è statisticamente significativo per il tipo NEORECORMON.

È da notare che inserendo ulteriori variabili esplicative, sono cambiate le stime dei coefficienti e l' R^2 è aumentato a 0.4216, rimanendo comunque basso.

5.2.1 Analisi dei residui

Si procede anche in questo caso con l'analisi dei residui per la verifica della linearità della relazione, l'omoschedasticità degli errori e l'indipendenza degli errori.

Come si può vedere nel diagramma a dispersione dei residui standardizzati verso predizioni (Figura 5.8), anche in questo caso si nota una maggiore concentrazione e variabilità a dei residui per i valori predetti centrali, il che indica che la varianza non è costante, ossia che i residui non sono omoschedastici.

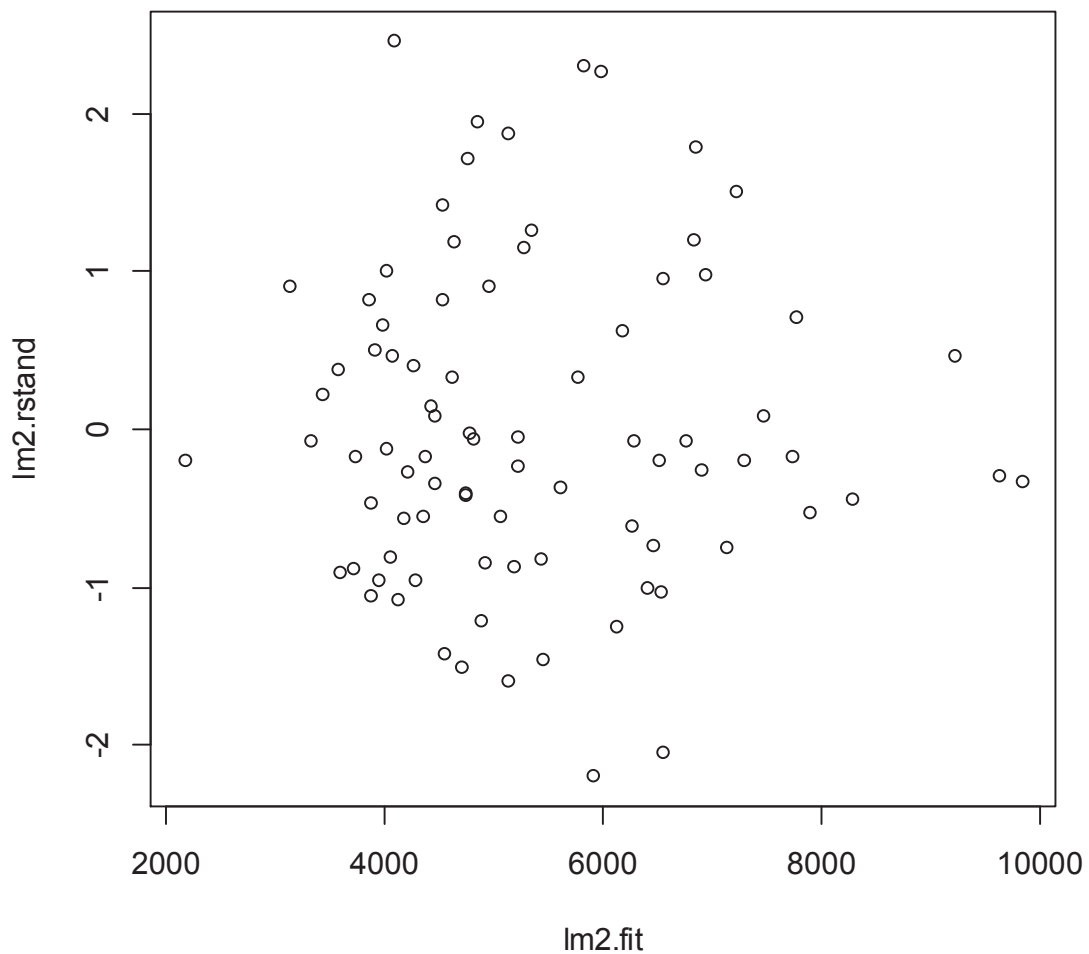


Figura 5.8 – Analisi residui standardizzati con valori predetti

Si analizzano i seguenti grafici, per esplorare la normalità dei residui standardizzati (Figura 5.9).

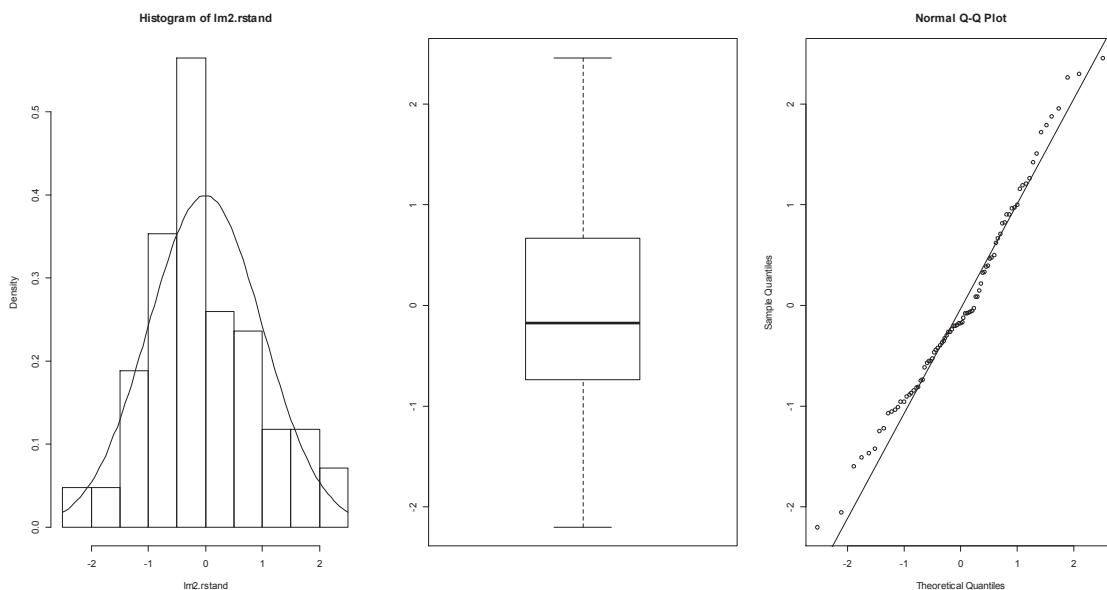


Figura 5.9 – Analisi normalità dei residui

Rispetto al caso precedente della regressione lineare semplice, la distribuzione empirica dei residui ha una buona vicinanza alla distribuzione normale, il che implica che gli assunti sottostanti all'uso della regressione lineare sono soddisfatti. Si noti che nel boxplot non sono presenti outlier, e ci suggerisce una leggera asimmetria positiva. Il diagramma quantile-quantile evidenzia sulle code, alcune deviazioni dei residui osservati rispetto al comportamento atteso, ma comunque molto inferiori rispetto al modello precedente.

Concludendo, il modello spiega meglio di prima la variabilità della Y e rispetta maggiormente gli assunti della regressione lineare, pur rimanendo sostanzialmente insoddisfacente perché l' R^2 è ancora molto basso

5.3 Significatività del modello

Il test F è una procedura per verificare l'ipotesi di nullità di più coefficienti regressione. L'ipotesi che due o più variabili siano congiuntamente pari a

zero, significa che le variabili esplicative ai parametri supposti nulli non sono utili a spiegare la relazione lineare con la variabile dipendente Y e che pertanto possono essere escluse dal modello di regressione (Borra e Di Ciaccio, 2004).

Il test sulla significatività dei coefficienti $\beta_2, \beta_3, \beta_4$ equivalente al test per verificare l'ipotesi nulla che valga il modello ridotto, avente l'intercetta e l'emoglobina come variabili esplicative, contro l'alternativa che valga il modello completo, avente come esplicative l'emoglobina, la Proteina C-Reattiva e il tipo di farmaco. Tale modello è detto modello ridotto, in contrapposizione al modello completo basato su tutte le variabili esplicative. È da notare che il modello ridotto è annidato all'interno del modello completo, perché il primo è un caso particolare del modello secondo, quando l'ipotesi di nullità dei parametri $\beta_2, \beta_3, \beta_4$ è vera.

Trattandosi di modelli annidati, si può usare il test F che rifiuta l'ipotesi nulla per valori grandi di F^{oss} , dato dalla seguente formula:

$$F = \frac{(\hat{\sigma}^2 - \tilde{\sigma}^2)/(p - p_0)}{\hat{\sigma}^2/(n - p)}$$

Equazione 5.1 – Formula test F

Con la varianza del modello ridotto indicata con $\tilde{\sigma}^2$, mentre la varianza del modello completo è indicata con $\hat{\sigma}^2$.

Le quantità p, p_0 e n sono invece, nell'ordine, il numero di coefficienti di regressione nel modello completo, il numero di coefficienti di regressione nel modello ridotto e la numerosità campionaria.

Nel caso in esame, non è possibile procedere al confronto dei due modelli perché la numerosità del modello ridotto è diversa da quella del modello completo.

Per risolvere questo problema, è stato creato un nuovo dataset con solo le variabili di interesse del modello completo, e successivamente sono state eliminate tutte le righe contenenti dati mancanti.

La Figura 5.10, riporta l'output di R del nuovo modello ridotto con la numerosità campionaria uguale al modello completo.

I coefficienti di regressione sono statisticamente diversi da zero, tuttavia il coefficiente di determinazione R^2 è diminuito rispetto al primo modello di regressione semplice da 0.38 a 0.34.

```
Call:
lm(formula = EPO_MEDIO ~ HB_MEDIO)

Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-4270.9 -1305.3  -190.2  1139.2  4627.4

Coefficients:
              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
(Intercept)  25417.5     3069.8   8.280 1.80e-12 ***
HB_MEDIO     -1761.4       268.7  -6.555 4.43e-09 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Residual standard error: 1894 on 83 degrees of freedom
Multiple R-squared:  0.3411,    Adjusted R-squared:  0.3332
F-statistic: 42.97 on 1 and 83 DF,  p-value: 4.428e-09
```

Figura 5.10 – Regressione lineare semplice

Sotto l'ipotesi nulla, $H_0: \beta_2, \beta_3, \beta_4 = 0$, la statistica F è realizzazione di una

$F_{p-p_0, n-p}$. In R, il test F è valutabile tramite la funzione anova.

```
Analysis of Variance Table

Model 1: EPO_MEDIO ~ HB_MEDIO
Model 2: EPO_MEDIO ~ HB_MEDIO + PCR_MEDIO + GIUGNO_TIPO
  Res.Df    RSS Df Sum of Sq    F Pr(>F)
1      83 297814041
2      80 261440592  3  36373449 3.7101 0.01486 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Figura 5.11 – Anova

La figura 5.11, riporta l'output di R sul confronto tra il modello ridotto e il modello completo. Il test con $F^{oss} = 3.71$ e livello di significatività osservato prossimo a 0.01, suggerisce il rifiuto dell'ipotesi nulla e quindi di mantenere il modello completo.

Conclusioni

Sono stati presi in esame alcuni parametri biochimici per descrivere un centro di emodialisi e di indicare le implicazioni cliniche ed economiche tramite strumenti statistici.

È stata analizzata la popolazione di riferimento, in particolare l'età, l'età dialitica ed i ricoveri. Si è notato tramite il test t che l'età anagrafica del centro di emodialisi di Vicenza è più alta sia rispetto alla media europea che a quella italiana, e la presenza di un paziente con età dialitica di 33 anni. La sopravvivenza dei pazienti insieme alle giornate di ospedalizzazione sono portanti indicatori di qualità. Analizzando i ricoveri, si è notato che la media di ricoveri per paziente è più alta rispetto a quella della media nazionale. Questo è dovuto principalmente alla presenza di molti anziani tra i pazienti e ha importanti implicazioni economiche dato il costo dell'ospedalizzazione dei pazienti.

Analizzando la distribuzione delle variabili biochimiche e confrontando tali valori con le linee guida nazionali, si è potuto notare che:

- La percentuale di pazienti con emoglobina < 11 g/dl (28,5%) è inferiore rispetto le linee guida nazionali (37,7%)
- La calcemia dei pazienti è sostanzialmente nel range ottimale;
- La gran parte dei pazienti (71,4%) presenta iperfosforemia;
- Quasi la totalità dei pazienti (91,8%) ha valori di PTH elevati;
- La gran parte dei pazienti (71,4%) presenta PCR > 0.5 mg/dl
- La percentuale di pazienti con albumina < 4 g/dl (43,8%) è inferiore rispetto le linee guida nazionali (62,5%)
- La media (1.16) del KTV si avvicina alla soglia ottimale di 1,2

Con l'analisi del metabolismo minerale, si è notata una correlazione tra paratormone e fosforo e dal punto di vista medico si può affermare che elevati valori del paratormone, sono sostenuti in parte dall'iperfosforemia, in precedenza analizzata, e in parte dal fatto che, ad un certo punto della storia clinica, l'iperparatiroidismo diventa indipendente.

Nell'analisi della nutrizione e dell'infiammazione, si riscontrato che sono tra loro leggermente correlate. Il paziente in trattamento emodialitico extracorporeo è in una condizione normonutrizione e di "infiammazione cronica", legata al contatto diretto del sangue con materiali quali le linee, il filtro e il liquido di dialisi.

Il KT/V è sotto la soglia consigliata per il 58,7% dei pazienti e questa alta percentuale può essere spiegata dal fatto che sono presenti numerosi pazienti anziani dializzati e presentano problematiche tali per cui non può essere condotta una seduta dialitica adeguata

La regressione lineare è un importante strumento per testare ipotesi negli studi epidemiologici. L'uso della regressione lineare dipende criticamente dalla verifica di specifici assunti:

- 1) ad ogni valore della variabile indipendente (asse X) deve corrispondere un set di valori normalmente distribuiti della variabile dipendente (asse delle Y),
- 2) la deviazione standard di questo set di valori deve essere identica per ogni valore della variabile indipendente
- 3) il rapporto tra le due variabili considerate deve essere di tipo lineare. Se si verificano tutte queste ipotesi, i residui avranno una distribuzione normale.

Si è proposto un modello di regressione semplice per vedere come può essere influenzata la dose media di farmaco somministrato (eritropoietina) in base al livello di emoglobina.

Si è successivamente creato un modello di regressione multipla per verificare quali parametri possono influenzare il dosaggio medio, e si è riscontrato tramite un test F che è migliore il modello completo. Nel modello completo, si è notato che all'aumentare dell'emoglobina diminuisce la dose di farmaco somministrato, mentre l'aumento della PCR influenza nell'aumentare la dose di eritropoietina.

Si è riscontrato in tale modello che a parità di condizione non c'è molta differenza di quantità di farmaco somministrato tra pazienti che utilizzano EPREX e BINOCRIT. Si registra infatti che i pazienti che utilizzano il farmaco NEORECORMON hanno mediamente somministrazioni maggiori di farmaco. Questo può essere utile dal punto di vista economico perché il farmaco è molto costoso e quindi vedere se ci sono differenze tra diversi tipi di farmaci.

L'auspicio è che questa tesi possa essere utilizzata come punto di partenza per indicare la qualità e l'adeguatezza dialitica del centro di emodialisi, per le relazioni trimestrali, semestrali e annuali.

In questa relazione, tuttavia, non sono stati trattati alcuni aspetti come la mortalità e la comorbilità dei pazienti che non andrebbero tralasciati, ma prese come spunto per approfondimenti futuri.

Bibliografia

Borra S., Di Ciaccio A. (2004). Statistica, metodologie per le scienze economiche e sociali, McGraw Hill

Brenner Barry M. (2007). Brenner and Rectors The Kidney, vol. 1, W. B. Saunders Company

Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study - DOPPS (2005): risultati della coorte italiana, Giornale Italiano di Nefrologia n. 5, pp. 494-502

Guyton Arthur (2006). Fisiologia medica, Elsevier srl

Little Roderick J. A. (1988). Missing-Data Adjustments in Large Surveys, Journal of Business & Economic Statistics N. 3, pp. 287-296

Pace L. e Salvan A. (2001). Introduzione alla statistica 2, CEDAM, Padova

Piccolo D. (2004). Statistica per le decisioni, Il Mulino, Bologna

R Core Team (2012). R: A language and environment for statistical computing.

Ronco C. (2002). Contributions to Nephrology, Hemodialysis Technology, Karger

www.nefrologiavicenza.it